

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 584**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2016 PCT/FI2016/050400**
87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16193551**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2016 E 16729605 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3303327**

54 Título: **Derivados de 2-(1-heteroarilpiperazin-4-il)metil-1,4-benzodioxano como antagonistas de alfa2C**

30 Prioridad:

05.06.2015 FI 20150169

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2020

73 Titular/es:

**ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI**

72 Inventor/es:

**WANG, SHOUMING;
KUMPULAINEN, ESA;
PYSTYNEN, JARMO;
POHJAKALLIO, ANTTI y
HAIKARAINEN, ANSSI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 794 584 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-(1-heteroarilpiperazin-4-il)metil-1,4-benzodioxano como antagonistas de alfa2C

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a aril piperazinas farmacológicamente activas, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, así como a composiciones farmacéuticas que las comprenden y a su uso como antagonistas de alfa2C.

10

Antecedentes de la invención

En general, se sabe y se acepta en la técnica que se pueden usar compuestos que presentan actividad alfa adrenérgica para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y afecciones del sistema periférico y del sistema nervioso central (SNC).

15

Los receptores alfa adrenérgicos se pueden dividir farmacológicamente en adrenorreceptores alfa1 y alfa2, que pueden dividirse adicionalmente en subtipos. Se han descubierto en seres humanos tres subtipos codificados genéticamente, en concreto, adrenorreceptores alfa2A, alfa2B y alfa2C. Un cuarto subtipo farmacológicamente definido, en concreto, adrenorreceptor alfa2D, es conocido en algunos otros mamíferos y en roedores. Corresponde al adrenorreceptor alfa2A genéticamente definido.

20

Los subtipos de adrenorreceptor alfa2 tienen distribuciones tisulares y papeles funcionales distintos. Por ejemplo, aunque los adrenorreceptores alfa2A se expresan ampliamente en diversos tejidos, los adrenorreceptores alfa2C se concentran en el SNC y parecen desempeñar un papel en la modulación de respuestas conductuales y fisiológicas mediadas por el SNC específicas.

25

Se conocen en la técnica algunos compuestos que no son específicos para ninguno de los subtipos alfa2 mencionados anteriormente y algunos compuestos que son específicos para determinados subtipos alfa2. Por ejemplo, el atipamezol desvelado en el documento EP 183 492 es un antagonista de alfa2 inespecífico. Se describen compuestos que son antagonistas selectivos del subtipo alfa2C y, por tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, por ejemplo, en los documentos WO 2009/013390 y WO 2010/058060.

30

Para poder reducir el riesgo de acontecimientos adversos durante el tratamiento, sería deseable una mejor selectividad de los antagonistas de alfa2. Por ejemplo, al uso de antagonistas de alfa2 no selectivos se le atribuyen efectos secundarios, tales como aumentos de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la secreción salival, la secreción gastrointestinal y la ansiedad. También sería deseable una mejor potencia de los antagonistas de alfa2C, para poder reducir la dosis necesaria.

35

El documento DE 2241991 B2 desvela determinados derivados de piperazinil sidnonimida que poseen propiedades hipotensivas, vasodilatadoras y antianginosas.

40

Sumario de la invención

Un objeto de la presente divulgación es proporcionar antagonistas de alfa2C novedosos que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o afecciones del sistema nervioso periférico o central en donde se indica que los antagonistas de alfa2C son útiles. En consecuencia, un objeto de la presente divulgación es proporcionar compuestos adicionales para usar como antagonistas de alfa2C en el tratamiento de mamíferos. Asimismo, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos desvelados en la presente.

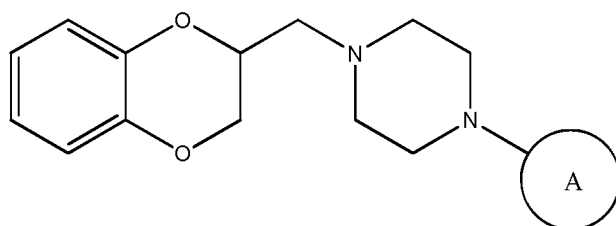
45

50

Los antagonistas de alfa2 de la presente divulgación tienen una mejor selectividad para el subtipo de adrenorreceptor alfa2C, una mejor potencia, mejor estabilidad metabólica y/o mejor solubilidad, y además, farmacocinética y farmacodinámica más deseables.

55 Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos que tienen la fórmula general I,

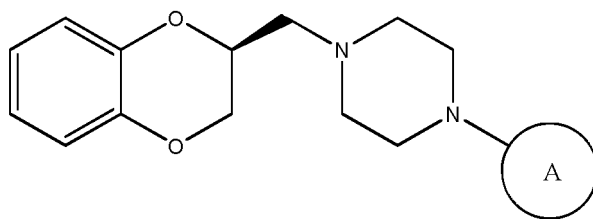


I

en la que

- 5 A es un anillo heterocíclico insaturado de cinco miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o dicho anillo heterocíclico está sustituido con 1 sustituyente R₁, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con 2 sustituyentes R₁ y R₂, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con 3 sustituyentes R₁, R₂ y R₃, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con 4 sustituyentes R₁, R₂, R₃ y R₄;
- 10 R₁ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, R₅R₆N-, R₅R₆N-(C=O)-, R₆(C=O)-R₅N-, heterociclilo, heterociclil-N- o fenil-N-, en el que dicho heterociclilo o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, seleccionándose cada uno independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), oxo o fenilalcoxi (C₁-C₆);
- 15 R₂ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆);
- R₃ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆);
- 15 R₄ es alquilo (C₁-C₆);
- R₅ es H o alquilo (C₁-C₆); y R₆ es H o alquilo (C₁-C₆);
- o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico condensado de 6 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos que son N; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos;
- 20 con la condición de que A no sea 1,2,3-oxadiazol-3-ilo-3-ilo.

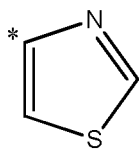
En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es un compuesto de fórmula Ia,



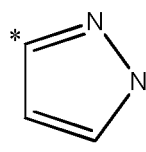
Ia

25

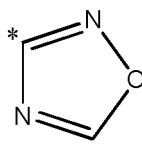
En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos



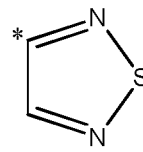
(1)



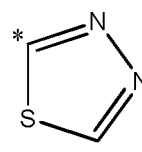
(2)



(3)

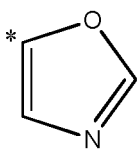


(4)

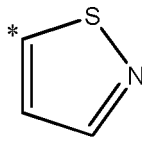


(5)

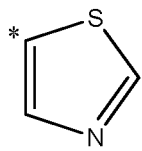
30



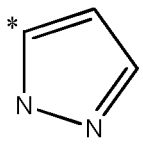
(6)



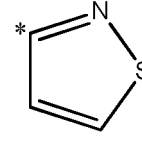
(7)



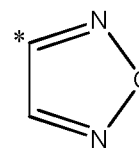
(8)



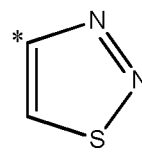
(9)



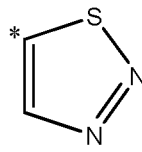
(10)



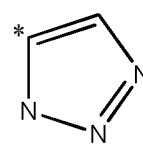
(11)



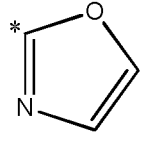
(12)



(13)

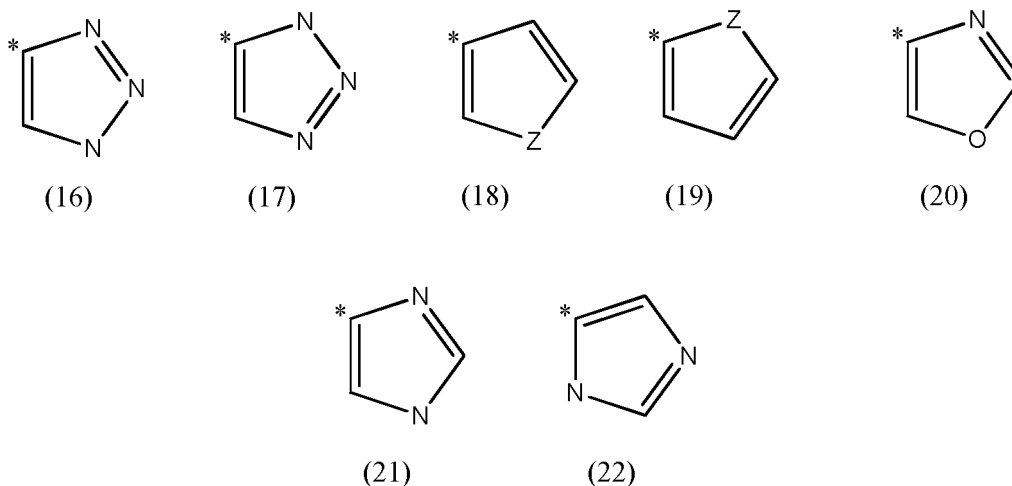


(14)



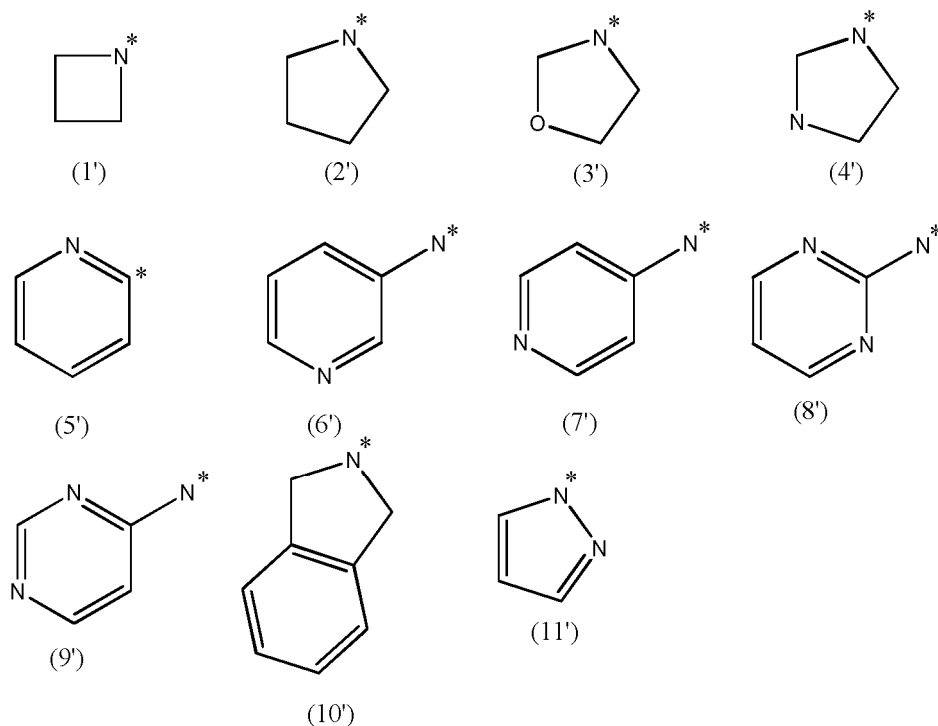
(15)

35



5 en los que
 Z es N, O o S; y
 el átomo marcado con * está enlazado al resto molecular precursor.

10 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R₁ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, R₅R₆N-, R₅R₆N-(C=O)-, R₆(C=O)-R₅N-, fenil-N- o uno cualquiera de los siguientes grupos



15 en los que
 el átomo marcado con * está enlazado al resto molecular precursor; y
 los grupos (1') a (11') están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siendo cada uno
 20 independientemente alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), oxo o fenilalcoxi (C₁-C₆).

25 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) o (22), en los que el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) o (22) está sin sustituir, o el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) o (22) está sustituido con 1 sustituyente R₁, o el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) o (22) está sustituido con 2 sustituyentes R₁ y R₂, o

el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) o (22) está sustituido con 3 sustituyentes R₁, R₂ y R₃, o el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) o (22) está sustituido con 4 sustituyentes R₁, R₂, R₃ y R₄;

5 R₁ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, R₅R₆N-, R₅R₆N-(C=O)-, R₆(C=O)-R₅N-, fenil-N- o uno cualquiera de los siguientes grupos (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9'), (10') u (11'), en los que dicho grupo fenilo o grupo (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9'), (10') u (11') está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), oxo o fenilalcoxi (C₁-C₆);

10 R₂ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆);

R₄ es alquilo (C₁-C₆);

R₅ es H o alquilo (C₁-C₆); y

R₆ es H o alquilo (C₁-C₆);

15 o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico condensado de 6 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos que son N.

En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10), en los que el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10) está sin sustituir, o el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 1 sustituyente R₁, o el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 2 sustituyentes R₁ y R₂, o el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 3 sustituyentes R₁, R₂ y R₃;

20 R₁ es hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, R₅R₆N-(C=O)-, R₆(C=O)-R₅N-, o uno cualquiera de los grupos (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9') u (10'), en los que el grupo (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9') u (10'), está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), oxo o fenilalcoxi (C₁-C₆);

25 R₂ es alquilo (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₅ es H o alquilo (C₁-C₆); y

R₆ es H o alquilo (C₁-C₆);

30 o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico condensado de 6 miembros, que contiene 1 heteroátomo que es N.

En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos (1), (2), (4), (7), (8), (9) o (10), en los que el grupo (1), (2), (4), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 1 sustituyente R₁, o el grupo (1), (2), (4), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 2 sustituyentes R₁ y R₂, o el grupo (1), (2), (4), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 3 sustituyentes R₁, R₂ y R₃;

35 R₁ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), R₅R₆N-(C=O)-, o uno cualquiera de los grupos (2'), (4'), (5') u (9'), en los que el grupo (2'), (4'), (5') o (9') está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆) u oxo;

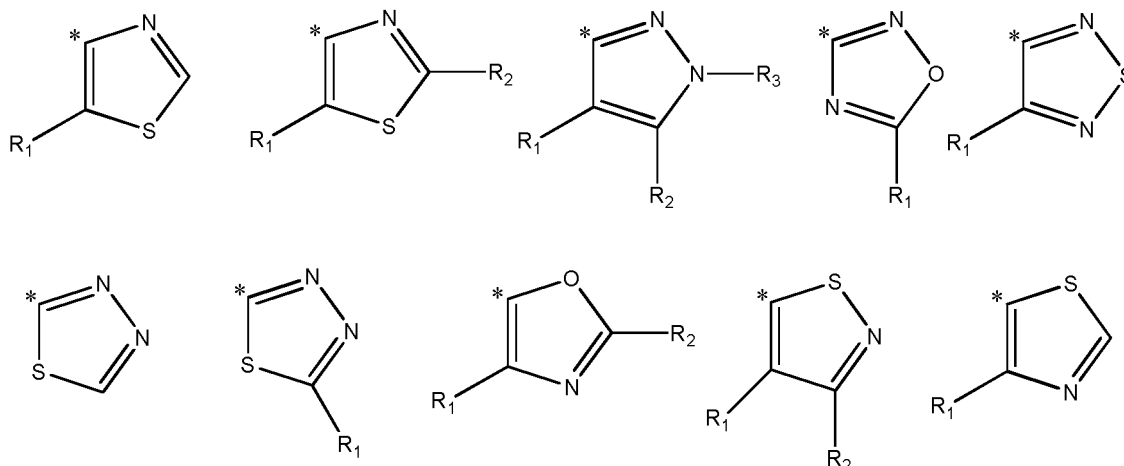
40 R₂ es alquilo (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆);

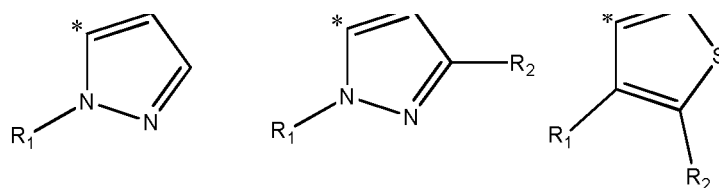
R₅ es alquilo (C₁-C₆); y

R₆ es alquilo (C₁-C₆).

45 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos



50



R₁ es hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, R₅R₆N-(C=O)-, R₆(C=O)-R₅N-, o uno cualquiera de los grupos (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9') u (10'), en los que el grupo (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9') u (10'), está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), oxo o fenilalcoxi (C₁-C₆);

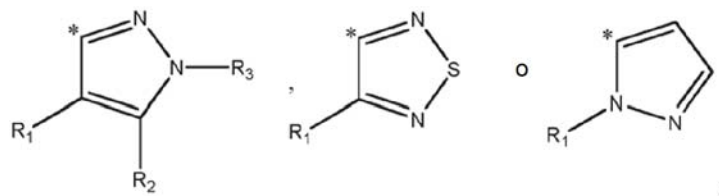
R₂ es alquilo (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₅ es H o alquilo (C₁-C₆); y R₆ es H o alquilo (C₁-C₆);

o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico condensado de 6 miembros, que contiene 1 heteroátomo que es N.

En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos



R₁ es R₅R₆N-(C=O)- o uno cualquiera de los grupos (2'), (4'), (5') u (9'), en los que el grupo (2'), (4'), (5') o (9') está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₃) u oxo;

R₂ es alquilo (C₁-C₃);

R₃ es alquilo (C₁-C₃);

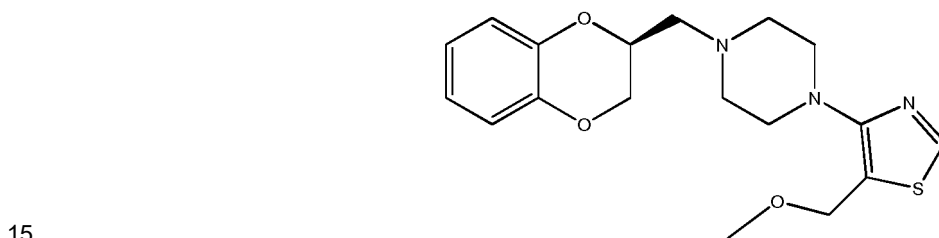
R₅ es alquilo (C₁-C₃); y

R₆ es alquilo (C₁-C₃).

En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona, (S)-2-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1,3-diona, (S)-5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metiloxazol-4-carbonitrilo, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)azetidín-2-ona, (S)-3-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxazolín-2-ona, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4,4-dimetilimidazolín-2-ona, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4,4-trimetilimidazolín-2-ona, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)tiazol, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazolín-2-ona, (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina, (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina, 3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de (6)-etilo, (S)-2-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ol, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-metilimidazolín-2-ona, (S)-N-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamida, (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina, (S)-1-(5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona, 1-(4-(4-(((S)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona, (S)-2-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilimidazolín-2-ona, (S)-3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazolín-2-ona, (S)-3-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxazolín-2-ona, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida, (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilimidazolín-2-ona, clorhidrato de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-metil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida,

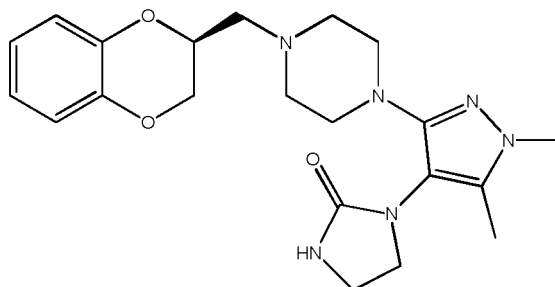
- (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona, (S)-1-(5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metil-isotiazol-4-il)pirrolidin-2-ona, clorhidrato de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-piperazin-1-il)-2-metil-tiazol-5-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona, (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)etanona, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida, diclorhidrato de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(piridin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina, clorhidrato de (S)-3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)isotiazolo[4,5-b]piridina, clorhidrato de (S)-N-(2-(benciloxi)piridin-3-il)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina, (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina, (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina o (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina.

En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



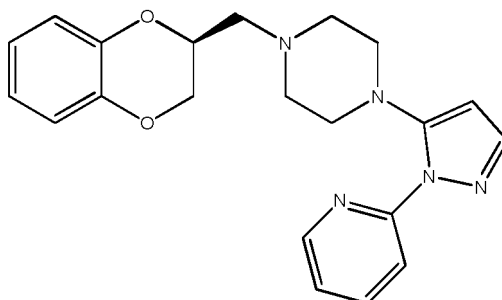
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



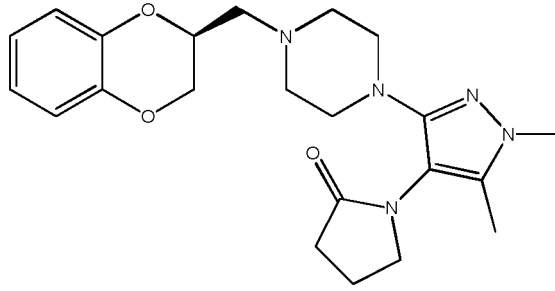
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



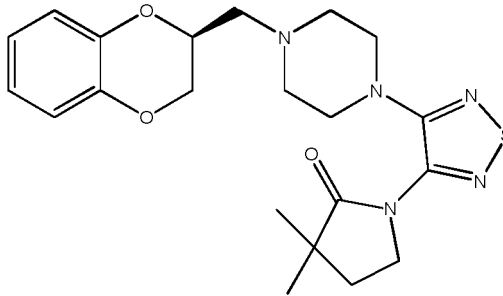
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



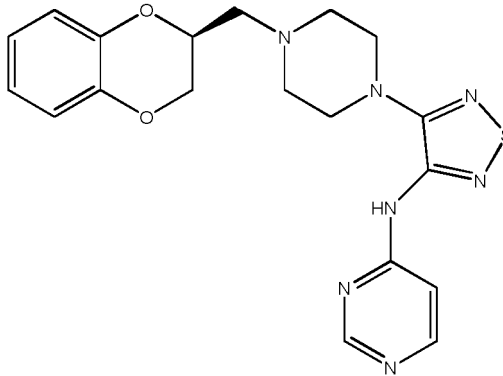
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



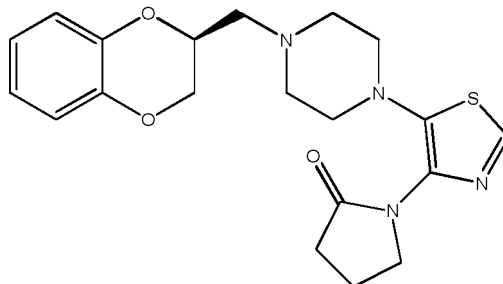
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



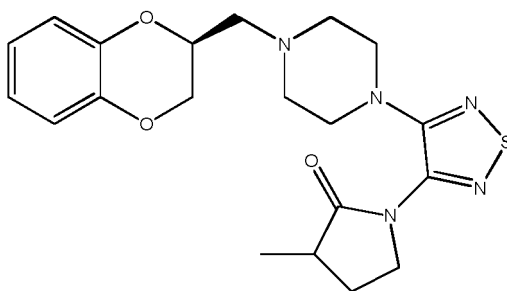
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



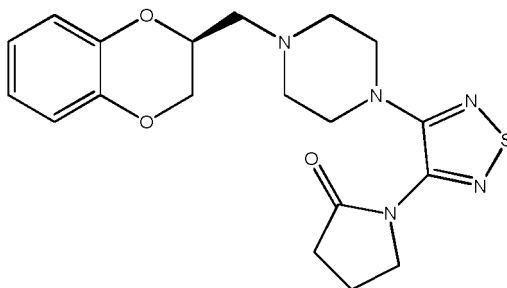
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



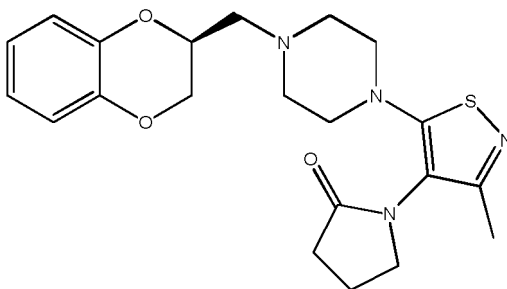
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



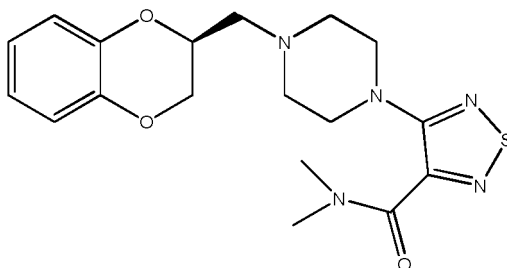
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I, en la que el compuesto es



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Los términos empleados en el presente documento tienen los significados que se indican a continuación.

25 La expresión "al menos uno" empleada en los significados más adelante se refiere a uno o varios, tal como uno.

El término "hidroxi", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.

El término "oxo", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo =O unido como un sustituyente.

5 La expresión "alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que tiene un resto lineal o ramificado, que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo y *n*-hexilo.

10 La expresión "alquilo (C₁-C₃)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que tiene un resto lineal o ramificado, que contiene 1, 2 o 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₃) incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo.

15 La expresión "alcoxi (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 3-metilbutoxi y *n*-hexoxi.

20 La expresión "hidroxialquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, como se define en el presente documento, enlazado a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,2-dihidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxil-1-metiletilo y 1-hidroxil-1-metilpropilo.

25 La expresión "alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Cuando hay varios grupos alcoxi (C₁-C₆), los grupos alcoxi (C₁-C₆) pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 1-metil-2-propoxietilo, 1-metoxi-1-metiletilo y 4-metoxibutilo.

30 El término "alquil (C₁-C₆)-(C=O)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos de alquil (C₁-C₆)-(C=O) incluyen, pero sin limitación, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo e isopropilcarbonilo.

35 La expresión "alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento, enlazado a un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos de alcoxi (C₁-C₆)-(C=O) incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo e isopropoxicarbonilo.

40 La expresión "fenilalcoxi (C₁-C₆)", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo fenilo, enlazado a un grupo alcoxi (C₁-C₆), como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de fenilalcoxi (C₁-C₆) incluyen, pero sin limitación, fenilmetoxi, 2-feniletoxi y 3-fenilpropoxi.

45 El término "heterociclilo", como se emplea en el presente documento, como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo monocíclico, saturado o insaturado, de 4, 5 o 6 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo cada uno seleccionado independientemente entre N y O, o a un grupo bicíclico, saturado o insaturado, de 9 o 10 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo cada uno seleccionado independientemente entre N y O. Los ejemplos representativos de heterociclilo incluyen, pero sin limitación, azetidil-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirazol-1-ilo, isoindolin-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo y pirimidin-4-ilo.

50 La expresión "compuesto de la presente divulgación", como se emplea en el presente documento, se refiere a los compuestos de fórmula I.

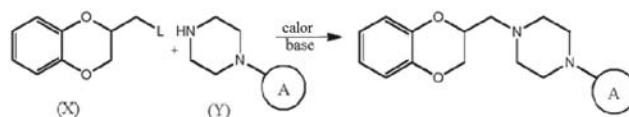
55 Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la presente divulgación incluyen formas de sales de bases y ácidos, no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula I son capaces de formar con bases y ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos representativos de formas de sal de adición de bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de metal o amina, incluyen, pero sin limitación, sales de amonio, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y sales de cinc, sales con bases orgánicas, tales como N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los ejemplos representativos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, metanosulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos, acetatos y oxalatos, fumaratos y succinatos.

Quando sea aplicable, pueden prepararse ésteres farmacéuticamente aceptables por métodos conocidos usando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de los productos farmacéuticos y que conservan las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitantes de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos. Los ejemplos representativos de ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y bencilo.

La presente divulgación incluye todos los isómeros geométricos posibles, por ejemplo isómeros *cis* y *trans*, de los compuestos de fórmula I, así como los isómeros ópticos posibles, tales como diastereómeros y enantiómeros, del compuesto de fórmula I. Además, la presente divulgación incluye todos los isómeros individuales y cualquier mezcla de los mismos, tal como una mezcla racémica. Los isómeros individuales pueden obtenerse usando las formas isoméricas correspondientes de los materiales de partida o pueden separarse después de la preparación del compuesto final de acuerdo con métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros ópticos, tales como enantiómeros, de la mezcla de los mismos, pueden usarse métodos de resolución convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o cromatografía quiral preparativa.

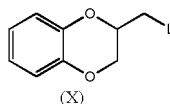
Los compuestos de la invención pueden prepararse por una diversidad de rutas sintéticas análogamente o de acuerdo con los métodos conocidos de la bibliografía usando materiales de partida adecuados. Los materiales de partida usados en los procesos del presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante rutas sintéticas conocidas en la bibliografía.

En general, los compuestos de fórmula I pueden prepararse análogamente o de acuerdo con el siguiente esquema 1:



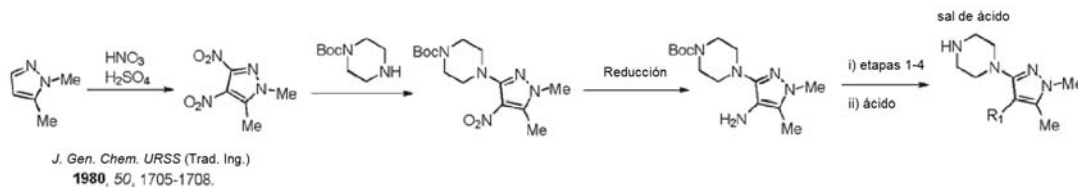
Esquema 1

Por ejemplo, los materiales de partida adecuados que contienen el resto benzodioxano son compuestos de fórmula X:



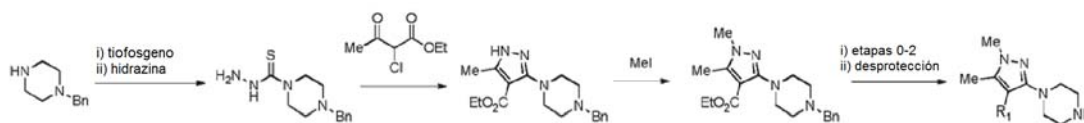
en la que L es un grupo saliente, por ejemplo halógeno. Los compuestos de fórmula X puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

La otra mitad en la fórmula I, es decir, los compuestos de fórmula Y que contienen el anillo de piperazina, pueden prepararse, por ejemplo, usando los métodos ilustrados en los Esquemas 2, 3, 4 y 5.



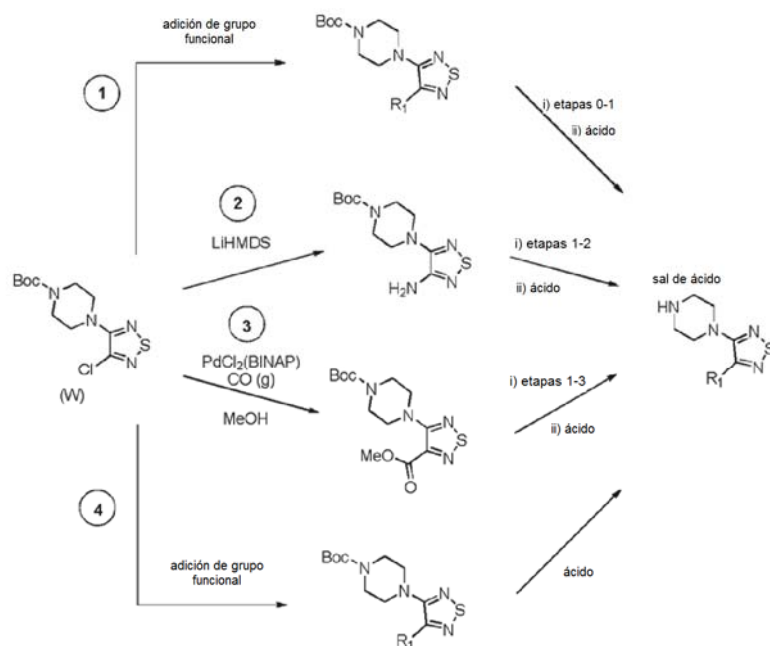
Esquema 2

En el esquema 2, R₁ es, por ejemplo, uno de los grupos (1'), (2'), (3'), (4') o (10').



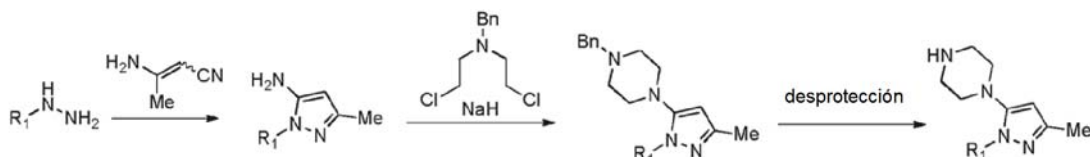
Esquema 3

En el esquema 3, R₁ es algún resto no cíclico, tal como alcoxilquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-.



Esquema 4

5 En el esquema 4, el material de partida W puede prepararse, por ejemplo, como se describe en el documento WO 2004/083235. En la ruta 1, R₁ es uno de los grupos (2'), (3') o (4'). En la ruta 2, R₁ es R₆(C=O)-R₅N- o el grupo (2'). En la ruta 3, R₁ es alquil (C₁-C₆)-(C=O)- o R₅R₆N-(C=O)-. En la ruta 4, R₁ es uno de los grupos (6'), (7'), (8') o (9').



Esquema 5

10 En el esquema 5, R₁ es el grupo (6'). En los esquemas 2-5, los grupos (2'), (3'), (4'), (6'), (7'), (8'), (9'), (10'), R₅ y R₆ son como se han definido anteriormente.

15 Un experto en la materia se dará cuenta de que cualquiera de los materiales de partida o intermedios en las reacciones descritas anteriormente puede protegerse, si fuera necesario, de una manera conocida en la técnica. Cualquier funcionalidad protegida puede desprotegerse posteriormente de una manera conocida en la técnica.

20 Las rutas sintéticas descritas anteriormente pretenden ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula I y la preparación no se limita de ningún modo a las mismas, es decir, también hay otros métodos sintéticos posibles que están dentro del conocimiento general de un experto en la materia.

25 Los compuestos de fórmula I pueden convertirse, si se desea, en sus formas de sal o éster farmacéuticamente aceptables usando métodos conocidos en la técnica.

La presente divulgación se explicará con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos están destinados únicamente a propósitos de ilustración y no limitan el alcance de la invención definida en las reivindicaciones.

30 Se realizaron cromatografía ultrarrápida de fase normal y de fase inversa usando instrumentos CombiFlash junto con columnas Rediseq desechables (Teledyne ISCO). Las purificaciones de HPLC preparativa se realizaron con un

sistema de HPLC preparativa/autopurificación de EM Waters equipado con una columna XBridge Prep C18 (5 µm, 30 x 150 mm). Típicamente, se usó como eluyente un gradiente de agua/acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico. El calentamiento de microondas se realizó usando reactores de microondas de Biotage. Las estructuras de los productos se confirmaron por RMN ¹H. Los espectros se midieron con un instrumento Bruker Avance 400. Los análisis de CL-EM se realizaron usando un Waters Acquity UPLC/EM/EM con un detector TQ. Para los análisis de HPLC quiral, se usó un instrumento de HPLC Agilent serie 1100 equipado con un detector de matriz de diodos.

Se usan las siguientes abreviaturas generales: EtOAc = acetato de etilo, TFA = ácido trifluoroacético, ACN = acetonitrilo, EtOH = etanol, AcOH = ácido acético, IPA = alcohol isopropílico, DMSO-*d*₆ = dimetilsulfóxido deuterado, CDCl₃ = cloroformo deuterado, DIPEA = *N,N*-disopropiletilamina, DCM = diclorometano, DMF = *N,N*-dimetilformamida, MeOH = metanol, THF = tetrahidrofurano, TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio, TBDMS-Cl = cloruro de *tert*-butildimetilsililo, HCl = ácido clorhídrico, PCC = clorocromato de piridinio, MTBE = metil *tert*-butil éter, Pd/C = paladio sobre carbono, Pd₂(dba)₃ = tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), RuPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo, LiHMDS = hexametildisilazida de litio, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, (Boc)₂O = dicarbonato de di-*tert*-butilo, NMP = *N*-metil-2-pirrolidona, TEA = trietilamina, EDC HCl = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, LAH = hidruro de litio y aluminio, TA = temperatura ambiente, Micd. = microondas, CL-EM = cromatografía líquida - espectrometría de masas, HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento.

Preparación de los compuestos de la presente divulgación

Procedimiento general A1

Se disolvió un derivado de piperazin-1-ilo (1 equiv.) en ACN. Se añadió DIPEA (1 equiv.), seguido de la adición de K₂CO₃ (1,5 equiv.) y (2*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (1-1,4 equiv.). El vial se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 4 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El procedimiento podría realizarse con DIPEA o K₂CO₃ únicamente como base.

Procedimiento general A2

Se disolvió un derivado de piperazin-1-ilo (1 equiv.) en DMF en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron (2*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina o (1-1,4 equiv.) y Na₂CO₃ o K₂CO₃ (1,5-2,5 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 100-120 °C durante 3-4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se añadió una solución 1 M de HCl. La mezcla se extrajo con MTBE. El pH de la fase de agua se ajustó a 10 con Na₂CO₃ y después se extrajo con EtOAc. La fase EtOAc se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida.

Ejemplo 1: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona

Etapa 1: 1,5-Dimetil-3,4-dinitro-1H-pirazol

A una solución de H₂SO₄ al 100 % (30 ml) se añadió HNO₃ fumante (30 ml) a 0 °C, y después se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió 1,5-dimetil-1H-pirazol (10,0 g, 104,02 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a TA y se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo y la mezcla resultante se agitó durante una noche. El precipitado (7,0 g) se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 4-(1,5-Dimetil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 1,5-dimetil-3,4-dinitro-1H-pirazol (7,0 g, 37,6 mmol) en isopropanol (150 ml) se añadió 1-Boc piperazina (21,0 g, 112,88 mmol) a TA y la mezcla de reacción resultante se calentó a 140 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante una columna ultrarrápida usando MeOH al 2 %/DCM como eluyente para proporcionar 3,3 g de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (EN+) [M+1]: 326,2

Etapa 3: 4-(4-Amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-(1,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 9,23 mmol) en THF: MeOH (1:1) (25 ml) se añadió H₂O (5 ml), Fe (3,1 g, 55,38 mmol) y NH₄Cl (2,96 g, 55,38 mmol) a TA, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante una columna ultrarrápida usando MeOH al 3 %/DCM como eluyente para proporcionar 2,0 g de un sólido de color pardo pálido. CL-EM (EN+) [M+1]: 296,2

Etapa 4: 4-(4-(3,3-Dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-(4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,38 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió Et₃N (0,71 ml, 5,01 mmol) y 3,3-dimetildihidrofuran-2,5-diona (0,52 g, 4,06 mmol) a TA. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua. Después, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto se purificó mediante CombiFlash usando MeOH al 3 %/DCM como eluyente para proporcionar 0,7 g de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (EN+) [M+1]: 406,3

Etapa 5: Clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona

A una solución de 4-(4-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g, 1,73 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 1,4-dioxano-HCl (4 M, 30 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto se purificó por trituración con n-pentano y éter dietílico para proporcionar 0,43 g de un sólido de color amarillo. CL-EM (EN+) [M+1]: 306,0

Etapa 6: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona

Se preparó (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona, HCl (100 mg, 0,293 mmol), DIPEA (0,051 ml, 0,293 mmol), K₂CO₃ (60,6 mg, 0,439 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (67,0 mg, 0,293 mmol) y ACN (1,4 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 2 % en DCM como eluyente para proporcionar 51 mg de un aceite. CL-EM (EN+) [M+1]: 454,2,

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36 - 1,49 (m, 6H), 1,92 - 2,04 (m, 3H), 2,51 - 2,68 (m, 6H), 2,69 - 2,73 (m, 2H), 2,97 - 3,16 (m, 4H), 3,62 - 3,73 (m, 3H), 3,90 - 4,06 (m, 1H), 4,21 - 4,37 (m, 2H), 6,75 - 6,96 (m, 4H).

Ejemplo 2: (S)-2-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1,3-diona

Etapa 1: 4-(4-(1,3-Dioxoisoindolin-2-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó 4-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como el intermedio de la etapa 4 del ejemplo 1 usando 4-(4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 5,08 mmol), anhídrido ftálico (0,9 g, 6,09 mmol), Et₃N (1,06 ml, 7,62 mmol) y tolueno (40 ml). El producto se purificó mediante CombiFlash usando MeOH al 3 % en DCM como eluyente para proporcionar 800 mg de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (EN+) [M+1]: 426,2

Etapa 2: Clorhidrato de 2-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1,3-diona

Se preparó clorhidrato de 2-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1,3-diona como el intermedio de la etapa 5 del ejemplo 1 usando 4-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g, 1,88 mmol), 1,4-dioxano-HCl (4 M, 30 ml) y 1,4-dioxano (5 ml). El producto se purificó por trituración con n-pentano y éter dietílico para proporcionar 0,45 g de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (EN+) [M+1]: 326,0

Etapa 3: (S)-2-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1,3-diona

Se preparó (S)-2-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 2-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1,3-diona,

HCl (100 mg, 0,276 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (63,3 mg, 0,276 mmol), DIPEA (0,048 ml, 0,276 mmol), K₂CO₃ (57,3 mg, 0,415 mmol) y ACN (1,4 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 2 % en DCM como eluyente para proporcionar 64 mg de un sólido de color amarillento.

CL-EM (EN+) [M+1]: 474,2,
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,96 - 2,09 (m, 3H), 2,43 - 2,72 (m, 6H), 3,11 (t, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,86 - 4,01 (m, 1H), 4,17 - 4,35 (m, 2H), 6,73 - 6,92 (m, 4H), 7,74 - 7,88 (m, 2H), 7,89 - 8,02 (m, 2H).

Ejemplo 3: (S)-5-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metiloxazol-4-carbonitrilo

Etapa 1: 2-Amino-3,3-dicloroacrilonitrilo

A una solución enfriada con hielo agitada de 2,2-dicloroacetnitrilo (5,0 g, 45,47 mmol) y acetona cianhidrina (4,56 ml, 50,03 mol) en una mezcla de Et₂O y ACN (25 ml, 1:4) se añadió KCN (60 mg, 0,909 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió Et₂O (15 ml) y carbón activado (300 mg) y la mezcla se agitó durante 10 min, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con Et₂O (5 ml). El filtrado se concentró a presión

reducida para obtener 4,1 g de un sólido de color pardo.

Etapas 2: N-(2,2-dicloro-1-cianovinil)acetamida

- 5 Una solución de 2-amino-3,3-dicloroacrilonitrilo (4,0 g, 29,20 mmol) en una mezcla de anhídrido acético (5,51 ml, 58,41 mmol) y ácido acético (0,08 ml, 1,46 mmol) se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y a presión reducida. El producto se purificó triturando con Et₂O frío para obtener 3,6 g de un sólido de color pardo claro.

10 **Etapas 3: 4-(4-Ciano-2-metiloxazol-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

- A una solución enfriada con hielo agitada de N-(2,2-dicloro-1-cianovinil)acetamida (4,5 g, 25,14 mmol) en ACN (100 ml) se añadió Et₃N (7,0 ml, 50,28 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,6 g, 30,17 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice malla 100-200 y se eluyó con EtOAc al 40 % en éter de petróleo para obtener 2,1 g de un sólido de color blanquecino. CL-EM (EN+) [M+1]: 293,2

20 **Etapas 4: Clorhidrato de 2-metil-5-(piperazin-1-il)oxazol-4-carbonitrilo**

- A una solución de 4-(4-ciano-2-metiloxazol-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,549 g, 1,88 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió 1,4-dioxano-HCl (4 M, 2,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el producto se purificó por trituración con MTBE para proporcionar 340 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (EN+) [M+1]: 193,1

Etapas 5: (S)-5-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metiloxazol-4-carbonitrilo

- 30 Se preparó (S)-5-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metiloxazol-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 2-metil-5-(piperazin-1-il)oxazol-4-carbonitrilo, HCl (150 mg, 0,655 mmol), (2*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (150 mg, 0,655 mmol), DIPEA (0,114 ml, 0,655 mmol), K₂CO₃ (136 mg, 0,982 mmol) y ACN (1,4 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 10-70 % de EtOAc en heptano para proporcionar 82 mg de un aceite incoloro. CL-EM (EN+) [M+1]: 342,2, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,34 (s, 3H), 2,58 - 2,84 (m, 6H), 3,50 - 3,63 (m, 4H), 3,97 - 4,09 (m, 1H), 4,25 - 4,39 (m, 2H), 6,77 - 6,96 (m, 4H).

Ejemplo 4: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)azetidín-2-ona

40 **Etapas 1: 3-Oxopropanoato de etilo**

- A una solución agitada de 3,3-dietoxipropanoato de etilo (2,0 g, 10,51 mmol) en THF (5,0 ml) se añadió HCl 4,0 M (20,0 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener 0,3 g de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: 4-(4-((3-Etoxi-3-oxopropil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 50 Se preparó 4-(4-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como el intermedio de la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 10,17 mmol), 3-oxopropanoato de etilo (1,18 g, 10,17 mmol), NaCNBH₃ (0,96 g, 15,25 mmol) y 1, 2-dicloroetano (100 ml). El producto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y se eluyó en MeOH al 2 %/DCM para proporcionar 1,2 g de un líquido de color pardo. CL-EM (EN+) [M+1]: 396,3

55 **Etapas 3: 4-(1,5-Dimetil-4-(2-oxoazetidín-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

- A una solución de 4-(4-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 3,79 mmol) en THF seco (25,0 ml) se añadió MeMgBr (3,0 M en éter dietílico (1,9 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl, después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y se eluyó en MeOH al 2 %/DCM para proporcionar 0,13 g de un sólido de color pardo. CL-EM (EN+) [M+1]: 350,3

Etapas 4: TFA de 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)azetidín-2-ona

- 65 A una solución de 4-(1,5-dimetil-4-(2-oxoazetidín-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,37 g,

1,06 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió TFA (0,35 ml) a 0 °C y se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto se purificó por trituración con n-pentano para proporcionar 0,360 g de un líquido de color pardo pálido. CL-EM (EN+) [M+1]: 250,1

5 **Etapa 5: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)azetidín-2-ona**

Se preparó (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)azetidín-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)azetidín-2-ona, TFA (200 mg, 0,700 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (160 mg, 0,700 mmol), DIPEA (0,122 ml, 0,700 mmol), K₂CO₃ (145 mg, 1,050 mmol) y ACN (4 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 2-4 % de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 71 mg de un aceite. CL-EM (EN+) [M+1]: 396,2,
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,15 (s, 3H), 2,54 - 2,77 (m, 6H), 3,01 - 3,24 (m, 6H), 3,44 - 3,54 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,95 - 4,13 (m, 1H), 4,23 - 4,42 (m, 2H), 6,76 - 6,97 (m, 4H).
 15

Ejemplo 5: (S)-3-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxazolídín-2-ona

20 **Etapa 1: (Aliloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano**

A una solución enfriada con hielo agitada de prop-2-en-1-ol (10 g, 172,41 mmol) en DMF (100 ml) se añadieron imidazol (23,4 g, 344,82 mmol) y TBDMS-Cl (31,1 g, 206,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (600 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 15,0 g de un aceite. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
 25

Etapa 2: 2-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)acetaldehído

30 A una solución de (aliloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (1,0 g, 172,31 mmol) en éter dietílico y t-BuOH se añadió NaIO₄ en agua a temperatura ambiente, seguido de OsO₄ (0,02 M en agua) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₃ a 0 °C y se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g de un producto en bruto en forma de un líquido. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
 35

Etapa 3: 4-(4-((2-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 A una solución enfriada con hielo agitada de 4-(4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,338 mmol) en 1,2-dicloroetano (5,0 ml) se añadió 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (58 mg, 3,389 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió en porciones NaBH(OAc)₃ (143 mg, 0,677 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante una columna ultrarrápida usando acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para obtener 50 mg del producto deseado. CL-EM (EN+) [M+1]: 454,4
 45

Etapa 4: 4-(4-((2-Hidroxietil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 A una solución enfriada con hielo agitada de 4-(4-((2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,87 g, 1,92 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF (2,88 ml, 2,88 mmol) y se agitó a 0 °C → TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante una columna ultrarrápida usando acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para obtener 520 mg del producto deseado. CL-EM (EN+) [M+1]: 340,3
 55

Etapa 5: 4-(1,5-Dimetil-4-(2-oxooxazolídín-3-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

60 A una solución de 4-(4-((2-hidroxietil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,949 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadieron DIPEA (2,11 ml, 11,799 mmol) y CDI (1,43 g, 8,849 mmol) a TA en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por CombiFlash usando acetato amónico en agua y MeOH como eluyente para obtener 440 mg de un sólido. CL-EM (EN+) [M+1]: 366,2
 65

Etapa 6: Clorhidrato de 3-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)oxazolidin-2-ona

Se preparó clorhidrato de 3-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)oxazolidin-2-ona como el intermedio de la etapa 5 del ejemplo 1 usando 4-(1,5-dimetil-4-(2-oxooxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,095 mmol) y 1,4-dioxano-HCl (4 M, 20 ml). El producto se purificó mediante trituración con n-pentano para proporcionar 330 mg de un sólido de color amarillo. CL-EM (EN+) [M+1]: 266,3

Etapa 7: (S)-3-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxazolidin-2-ona

Se preparó (S)-3-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxazolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A2 usando 3-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)oxazolidin-2-ona, HCl (132 mg, 0,437 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (100 mg, 0,437 mmol), Na₂CO₃ (69,4 mg, 0,655 mmol) y DMF (2 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando HCOOH al 0,1 %/ACN como eluyente para proporcionar 53,4 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (EN+) [M+1]: 414,2,

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,13 (s, 3H), 2,50 - 2,85 (m, 6H), 3,06 - 3,30 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,78-3,91 (m, 2H), 4,02 (dd, 1H), 4,25 - 4,42 (m, 2H), 4,43 - 4,54 (m, 2H), 6,78 - 6,94 (m, 4H).

Ejemplo 6: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona**Etapa 1: (1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de bencilo**

A una solución agitada de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (3,0 g, 33,65 mmol) en DCM (200 ml) se añadió NaHCO₃ acuoso (8,4 g, 100,95 mmol en 100 ml de agua) a 0 °C y se añadió gota a gota CbzCl al 50 % en peso en tolueno (11,4 g, 33,65 mmol) durante 15 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante una columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4,2 g de un aceite incoloro. CL-EM (EN+) [M+1]: 224,2

Etapa 2: (2-Metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo

A una solución agitada de (1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de bencilo (4,0 g, 17,91 mmol) en DCM (40,0 ml) se añadió PCC (7,72 g, 35,83 mmol) y gel de sílice (10,0 g) a 0 °C y después se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de un lecho de Celite; el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante una columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2,1 g de un líquido de color amarillo pálido. CL-EM (EN+) [M+1]: 222,2

Etapa 3: 4-(4-((2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpropil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó 4-(4-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpropil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como el intermedio de la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 5,08 mmol), (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo (1,12 g, 5,08 mmol), NaBH(OAc)₃ (2,15 g, 10,17 mmol) y 1,2-dicloroetano (50 ml). El producto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 100-200 y se eluyó en EtOAc al 40 % en éter de petróleo para proporcionar 2,2 g de un líquido de color pardo. CL-EM (EN+) [M+1]: 501,4

Etapa 4: 4-(4-((2-Amino-2-metilpropil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(4-((2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpropil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 4,00 mmol) en EtOAc (60 ml) se añadió Pd al 10 %-C (1,0 g) a TA y la mezcla de reacción se hidrogenó con gas de H₂ en agitación a presión de globo durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se purificó por trituración con n-pentano y éter dietílico para proporcionar 0,7 g de un sólido de color pardo.

Etapa 5: 4-(4-(3,3-Dimetil-5-oxopirazolidin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(4-((2-amino-2-metilpropil)amino)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,6 g, 1,63 mmol) en DCM (30 ml) se añadió Et₃N (0,46 ml, 3,27 mmol) a 0 °C, seguido de trifosgeno (0,16 g, 0,54 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. y se diluyó con DCM, la capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El producto se purificó lavando con éter/pentano para proporcionar 0,2 g de un sólido de color blanquecino. CL-EM (EN+) [M+1]: 393,3

Etapa 6: Clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona

Se preparó clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona como el intermedio de la etapa 5 del ejemplo 1 usando 4-(4-(3,3-dimetil-5-oxopirazolidin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,27 mmol), 1,4-dioxano-HCl (4 M, 30 ml) y dioxano (5 ml). El producto se purificó por trituración con *n*-pentano y éter dietílico para proporcionar 390 mg de un sólido de color blanquecino. CL-EM (EN+) [M+1]: 293,1

Etapa 7: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona

Se preparó (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A2 usando 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona, HCl (137 mg, 0,417 mmol), (2*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (100 mg, 0,437 mmol), Na₂CO₃ (69,4 mg, 0,655 mmol) y DMF (2 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando HCOOH al 0,1 %/ACN como eluyente para proporcionar 36,6 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (EN+) [M+1]: 441,3, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,49 - 2,82 (m, 6H), 3,07 - 3,29 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,00 (dd, 1H), 4,25 - 4,39 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 6,72 - 7,00 (m, 4H).

Ejemplo 7: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona**Etapa 1: 4-(1,5-Dimetil-4-(3,4,4-trimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(4-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 1,78 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaH al 60 % (0,43 g, 17,85 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación a la misma temperatura durante 15 min y se añadió MeI (0,11 ml, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo de la evaporación se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante una columna ultrarrápida usando MeOH al 2 % en DCM como eluyente para proporcionar 0,3 g de un líquido viscoso. CL-EM (EN+) [M+1]: 407,3

Etapa 2: Clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona

Se preparó clorhidrato de 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona como el intermedio de la etapa 5 del ejemplo 1 usando 4-(1,5-dimetil-4-(3,4,4-trimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,3 g, 0,74 mmol), 1,4-dioxano-HCl (4 M, 30 ml) y dioxano (5 ml). El producto se purificó por trituración con *n*-pentano y éter dietílico para proporcionar 180 mg de un sólido de color blanquecino. CL-EM (EN+) [M+1]: 307,3

Etapa 3: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)- 3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona

Se preparó (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A2 usando 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-3,4,4-trimetilimidazolidin-2-ona, HCl (150 mg, 0,437 mmol), (2*R*)- 2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (100 mg, 0,437 mmol), Na₂CO₃ (69,4 mg, 0,655 mmol) y DMF (2 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando HCOOH al 0,1 %/ACN como eluyente para proporcionar 36,6 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (EN+) [M+1]: 455,3, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 6H), 2,05 - 2,11 (m, 3H), 2,53 - 2,75 (m, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,15 (t, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,00 (dd, 1H), 4,27 - 4,37 (m, 2H), 6,78 - 6,92 (m, 4H).

Ejemplo 8: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)tiazol**Etapa 1: 2,4-Dibromotiazol-5-carbaldehído**

Una mezcla de tiazolidin-2,4-diona (15,0 g, 128 mmol), POBr₃ (183,6 g, 640 mmol) y DMF (10,8 ml, 140,9 mmol) se calentó a 75 °C durante 1 h y después a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se filtró y se concentró. La trituración del residuo de la evaporación con éter de petróleo proporcionó 8,0 g de 2,4-dibromotiazol-5-carbaldehído, 8,0 g en forma de un sólido de color negro.

Etapa 2: (2,4-Dibromotiazol-5-il)metanol

A una solución de 2,4-dibromotiazol-5-carbaldehído (8,0 g, 29,5 mmol) en metanol se añadió NaBH₄ (1,16 g, 29,5 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 16 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, se basificó con una solución 0,1 N de NaOH y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía en columna (EtOAc al 30 % en éter de petróleo) proporcionó 6,0 g de (2,4-dibromotiazol-5-il)metanol en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: (4-Bromotiazol-5-il)metanol

A una solución de (2,4-dibromotiazol-5-il)metanol (15,0 g, 54,9 mmol) en metanol (400 ml) se añadió Pd al 10 %/C (1,12 g), seguido de Na₂CO₃ (13,0 g) a TA. La mezcla de reacción se hidrogenó a 0,41 MPa (60 psi) durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y se concentró. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía en columna (EtOAc al 30 % en éter de petróleo) proporcionó 9,3 g de (4-bromotiazol-5-il)metanol en forma de un líquido de color amarillo.

Etapa 4: 4-Bromo-5-(metoximetil)tiazol

Se lavó hidruro sódico (1,67 g, 69,97 mmol, 60 %) con n-pentano seco y se secó al vacío. Se añadió THF seco (300 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota una solución de (4-bromotiazol-5-il)metanol (9,0 g, 46,7 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (7,9 g, 56,0 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió agua enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo de la evaporación que contenía 4-bromo-5-(metoximetil)tiazol se recogió directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Líquido de color pardo. 8,0 g

Etapa 5: 5-(Metoximetil)-4-(piperazin-1-il)tiazol

Una mezcla de 4-bromo-5-(metoximetil)tiazol (3,5 g, 16,8 mmol) y piperazina (1,74 g, 20,2 mmol) en tolueno se desgasificó con argón durante 20 min. A la mezcla se le añadió t-BuONa (3,23 g, 33,6 mmol), seguido de Pd₂(dba)₃ (0,77 g, 0,84 mmol), RuPhos (0,78 g, 1,68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía en columna (MeOH al 20 %/CH₂Cl₂) proporcionó 0,4 g de 5-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)tiazol en forma de un sólido de color pardo. m/z [M+1]: 214,1.

Etapa 6: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]-dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)tiazol

Se preparó (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]-dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)tiazol de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 5-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)tiazol (0,10 g, 0,47 mmol), K₂CO₃ (0,097 g, 0,70 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,107 g, 0,47 mmol) y acetonitrilo (1,25 ml). Después del tratamiento del procedimiento general, el residuo de la evaporación se recogió en una mezcla de EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la capa de agua se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo de la evaporación se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 20-80 % en heptano como eluyente para proporcionar 0,080 g de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]-dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)tiazol en forma de un semisólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,62 - 2,70 (3H, m), 2,71 - 2,79 (3H, m), 3,22 - 3,29 (4H, m), 3,39 (3H, s), 4,03 (1H, dd), 4,31 - 4,38 (2H, m), 4,55 (2H, s), 6,81 - 6,91 (4H, m), 8,55 (1H, s).

Ejemplo 9: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]-dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona

Etapa 1: 4-(1,5-Dimetil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una suspensión de 1,5-dimetil-3,4-dinitro-1H-pirazol (0,30 g, 1,6 mmol) en isopropanol (12 ml) se añadió 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butilo (0,85 g, 4,8 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-50 % en heptano) proporcionó 0,29 g de 4-(1,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM (EN+) [M+1]: 326,4.

Etapa 2: 4-(4-Amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(1,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,26 g, 3,87 mmol) en una mezcla de THF (14 ml), MeOH (16 ml) y agua (8 ml) se añadió NH₄Cl (2,07 g, 38,7 mmol) y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se añadió polvo de cinc (2,53 g, 38,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El precipitado se lavó con EtOAc y el filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo de la evaporación se recogió en diclorometano, se filtró y la solución se concentró. La redisolución en diclorometano-heptano y la evaporación sucesiva de los disolventes

proporcionaron 1,04 g de 4-(4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color gris. CL-EM (EN+) [M+1]: 296,6.

Etapa 3: 4-(1,5-Dimetil-4-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,21 g, 0,71 mmol) en THF (7 ml) se añadió isocianato de 2-cloroetilo (0,073 ml, 0,85 mol). Después de 3 h, se añadió *terc*-butóxido potásico (0,16 g, 1,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl (5 ml) a la mezcla de reacción y el THF se evaporó. El residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml) y la capa de agua se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar 0,25 g de 4-(1,5-dimetil-4-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite. CL-EM (EN+) [M+1]: 365,3.

Etapa 4: 1-(1,5-Dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona

Se mezcló 4-(1,5-dimetil-4-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,24 g, 0,67 mmol) con ácido trifluoroacético (3,5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La evaporación del ácido trifluoroacético proporcionó 0,44 g de la sal de ácido bis-trifluoroacético de 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona en forma de un aceite. CL-EM (EN+) [M+1]: 265,5.

Etapa 5: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona

Se preparó (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A1 usando sal de ácido bis-trifluoroacético de 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona 0,10 g, 0,20 mmol), di-isopropiletilamina (0,035 ml, 0,20 mmol), K₂CO₃ (0,056 g, 0,41 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,047 g, 0,20 mmol) y acetonitrilo (1 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar 0,060 g de (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona en forma de un sólido de color amarillento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,99 (3H, s), 2,53 - 2,64 (5H, m), 3,96 - 3,06 (4H, m), 3,34 - 3,39 (2H, m), 3,48 - 3,56 (2H, m), 3,54 (3H, s osc.), 3,96 (1H, dd), 4,27 - 4,32 (1H, m), 4,36 (1H, s a), 6,44 (1H, s), 6,78 - 6,89 (4H, m).

Ejemplo 10: (S)-1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

Etapa 1: 1-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3,3-dietoxipropan-1-ona

A una suspensión de 3,3-dietoxipropanoato sódico (6,41 g, 34,8 mmol, preparada como se describe en el documento EP1426366 A1) en dimetilformamida (70 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8,0 g, 41,8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (6,35 g, 47,0 mmol) y 1-bencilpiperazina (4,0 ml, 34,8 mmol). Después de 3 días, la DMF se evaporó al vacío y se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del residuo de evaporación oleoso de color naranja por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-100 %-heptano) proporcionó 4,71 g de 1-(4-bencilpiperazin-1-il)-3,3-dietoxipropan-1-ona en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM (EN+) [M+1]: 321,6.

Etapa 2: 1-Bencil-4-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

A una solución de 1-(4-bencilpiperazin-1-il)-3,3-dietoxipropan-1-ona (4,7 g, 14,7 mmol) en cloroformo (40 ml) a 0 °C se añadió una mezcla de ácido trifluoroacético (14 ml) y agua (14 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. Después de 24 horas, se añadió cloroformo (40 ml) y el pH de la solución se ajustó a 6-7 añadiendo NaOH 5 M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo de la evaporación oleoso de color amarillo resultante se disolvió en EtOH (70 ml) y a la solución se añadieron ácido metanosulfónico (0,095 ml, 1,47 mmol) y 2-hidrazinopiridina (1,60 g, 14,7 mmol). Después de 17 horas, se añadió piridina (1,4 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo de la evaporación se recogió en piridina (70 ml) y se añadió oxiclورو de fósforo (2,70 ml, 29,0 mmol). Después de 19 horas, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. A la cola de color pardo resultante se añadió EtOAc (60 ml) y agua (25 ml) y después de agitar un rato las fases se separaron. La capa de agua se hizo claramente básica mediante la adición de NaOH 5 M y la solución se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y los disolventes se evaporaron. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (MeOH-diclorometano) proporcionó 0,23 g de 1-bencil-4-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un aceite de color pardo. CL-EM (EN+) [M+1]: 320,2.

Etapa 3: 1-(1-(Piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

Una solución de 1-bencil-4-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina (0,23 g, 0,72 mmol) en ácido acético (14 ml) se

hidrogenó en un reactor de flujo (ThalesNano H-Cube, columna de Pd/C, caudal 1 ml/min, 80 °C, presión de H₂ de 80 bar) repitiendo el ciclo dos veces con una columna fresca de Pd/C. Los disolventes se evaporaron y el aceite de color amarillo resultante se recogió en una mezcla de NaHCO₃ y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo en primer lugar con diclorometano y después con una mezcla de isopropanol al 20 %-EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1-15 % en diclorometano + 2 % de trietilamina) proporcionó 0,049 g de 1-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un aceite de color pardo. CL-EM (EN+) [M+1]: 230,1.

Etapa 4: (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

Se preparó (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 1-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina (0,047 g, 0,21 mmol), diisopropiletilamina (0,036 ml, 0,21 mmol), K₂CO₃ (0,028 g, 0,21 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,047 g, 0,21 mmol) y acetonitrilo (0,9 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 % en diclorometano + 2 % de trietilamina) para proporcionar 0,006 g de (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un aceite de color amarillo
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,60 - 2,67 (3H, m), 2,67 - 2,77 (3H, m), 2,95 - 2,96 - 3,06 (4H, m), 4,00 (1H, dd), 4,27 - 4,34 (2H, m), 5,88 (1H, d), 6,80 - 6,90 (4H, m), 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,77 - 7,87 (2H, m), 8,55 (1H, ddd).

Ejemplo 11: (S)-1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina

Etapa 1: Clorhidrato de 4-bencilpiperazin-1-carbotioílo

A una solución de tiofosgeno (4,4 ml, 57 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se añadió una solución de 1-bencilpiperazina (9,7 ml, 57 mmol) en THF (35 ml) durante 35 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 5 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con éter dietílico frío (2 x 10 ml). El secado del precipitado proporcionó 17 g de clorhidrato de 4-bencilpiperazin-1-carbotioílo en bruto en forma de un sólido de color amarillento.

Etapa 2: 5-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de clorhidrato de 4-bencilpiperazin-1-carbotioílo en bruto (2,0 g, 6,9 mmol) en etanol (8 ml) se añadió trietilamina (0,96 ml, 6,9 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió monohidrato de hidrazina (0,67 ml, 13,7 mmol) de una manera que mantuvo la temperatura de reacción por debajo de 4 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar espontáneamente en un baño de hielo. Después de 24 horas, se añadió una solución de HCl-etanol, preparada mediante la adición de cloruro de tionilo (2,5 ml, 34,3 mmol) a etanol (10 ml) a 0 °C, a la mezcla de reacción mientras se enfriaba el recipiente de reacción con un baño de hielo. Después de 10 minutos, se añadió 2-cloroacetoacetato de etilo (1,9 ml, 13,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los disolventes se evaporaron y se añadió HCl 1 M (20 ml) junto con un poco de agua para disolver los materiales distintos del azufre elemental. El precipitado sulfúrico se lavó con agua y las capas de agua combinadas se lavaron con EtOAc (70 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 10 usando NaHCO₃ saturado y una solución 5 M de NaOH. La solución básica de agua se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y los disolventes se evaporaron. El residuo oleoso de la evaporación se disolvió en una mezcla de diclorometano-heptano. La evaporación de los disolventes proporcionó 1,75 g de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en bruto en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (EN+) [M+1]: 330,3.

Etapa 3: 3-(4-Bencilpiperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,3 g, 4,0 mmol) en DMF (13 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (0,22 g, 5,54 mmol, dispersión al 60 %m en aceite mineral). Después de 20 minutos, se añadió yodometano (0,30 ml, 4,8 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. Después de 4 horas, se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. La purificación del residuo de evaporación oleoso por cromatografía ultrarrápida (MeOH-diclorometano) proporcionó 0,4 g de 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillento. CL-EM (EN+) [M+1]: 343,8.

Etapa 4: (3-(4-Bencilpiperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanol

A una solución de 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,4 g, 1,17 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (0,044 g, 1,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Después de 2 horas, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y después de 5 horas más, se añadió hidruro de litio y aluminio (0,022 g, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua (70 ml), NaOH al 15 % (70 ml) y agua (0,2 ml). Después de 1 h, el precipitado se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes proporcionó

0,26 g de (3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanol en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional. CL-EM (EN+) [M+1]: 301,3.

Etapa 5: 1-Bencil-4-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina

A una solución de (3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanol (0,26 g, 0,87 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (0,045 g, 1,13 mmol, dispersión al 60 %m en aceite mineral). Después de 20 minutos, se añadió yodometano (0,054 ml, 0,87 mmol). El baño de refrigeración se retiró después de 1,5 horas. Después de 6 horas, se añadieron hidruro sódico (0,030 g, 0,75 mmol) y yodometano (0,010 ml, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes proporcionó 0,22 g de aceite que contenía una mezcla de material de partida y producto metilado.

Al producto en bruto en DMF (2,4 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (0,029 g, 0,73 mmol). Después de 10 minutos, se añadió yodometano (0,046 ml, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y el precipitado se filtró, se lavó (agua) y se secó en un horno de vacío (30 °C). Se produjeron 0,088 g de 1-bencil-4-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (EN+) [M+1]: 315,2.

Etapa 6: 1-(4-(Metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina

A una solución de 1-bencil-4-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina (0,087 g, 0,28 mmol) y ácido fórmico (0,021 ml, 0,55 mmol) en metanol (1,4 ml) se añadió formiato amónico (0,174 g, 2,77 mmol) y Pd al 10 %/C (0,059 g, 0,055 mmol). La mezcla se calentó a reflujo. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con una mezcla de MeOH y ácido fórmico. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo de la evaporación se recogió en una mezcla de diclorometano y NaHCO₃ sat. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes proporcionó 0,018 g de 1-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina en forma de un aceite turbio, que se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM (EN+) [M+1]: 224,9.

Etapa 7: (S)-1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina

Se preparó (S)-1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 1-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina (0,017 g, 0,076 mmol), di-isopropiletilamina (0,016 ml, 0,091 mmol), K₂CO₃ (0,016 g, 0,114 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,017 g, 0,076 mmol) y acetonitrilo (0,4 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (NH₄OH al 0,1 %-acetonitrilo) para proporcionar 0,0047 g de (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxin-2-il)metil)-4-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina en forma de un aceite de color pardo.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,19 (3H, s), 2,60 - 2,68 (3H, m), 2,68 - 2,79 (3H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,64 (3H, s), 4,01 (1H, dd), 4,19 (2H, s), 4,29 - 4,38 (2H, m), 6,79 - 6,92 (4H, m).

Ejemplo 12: 3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de (S)-etilo

Etapa 1: 1,5-Dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,40 g, 1,17 mmol) (obtenido como se describe en la Etapa 1-2 del Ejemplo 11) y ácido fórmico (0,088 ml, 2,33 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió formiato amónico (0,74 g, 11,7 mmol) y Pd al 10 %/C (0,250 g, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con una mezcla de MeOH y ácido fórmico. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo de la evaporación se recogió en una mezcla de diclorometano y NaHCO₃ sat. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes proporcionó 0,22 g de 1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite de solidificación de color pardo, que se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM (EN+) [M+1]: 253,1.

Etapa 2: 3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de (S)-etilo

Se preparó 3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de (S)-etilo de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,22 g, 0,87 mmol), di-isopropiletilamina (0,18 ml, 1,05 mmol), K₂CO₃ (0,180 g, 1,31 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-

dihidro-1,4-benzodioxina (0,20 g, 0,87 mmol) y acetonitrilo (2,9 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (HCOOH al 0,1 %-acetonitrilo) para proporcionar 0,11 g de 3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de (S)-etilo en forma de un aceite de color amarillento.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 (3H, t), 2,46 (3H, s), 2,59 - 2,81 (6H, m), 3,20 - 3,30 (4H, m), 3,67 (3H, s), 4,01 (1H, dd), 4,28 (2H, c), 4,31 - 4,37 (2H, m), 6,79 - 6,91 (4H, m).

Ejemplo 13: (S)-2-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ol

10 A una solución de 3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de (S)-etilo (0,1 g, 0,25 mmol) (obtenido como en el Ejemplo 12) en THF (1 ml) se añadió una solución que contenía bromuro de metilmagnesio (0,83 ml, 2,50 mmol, solución 3 M en éter dietílico) en THF (1,5 ml). Después de 3,5 horas, se añadió bromuro de metilmagnesio (0,83 ml, 2,50 mmol, solución 3 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una mezcla de NH₄Cl sat. (10 ml) y hielo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía en columna de fase inversa (NH₄OH al 0,1 %-acetonitrilo) proporcionó 0,093 g de (S)-2-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ol en forma de un sólido de color blanco.

15 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,59 - 2,68 (3H, m), 2,68-2,77 (3H, m), 3,03 - 3,15 (4H, m), 3,69 (3H, s), 4,02 (1H, dd), 4,26 - 4,36 (2H, m), 6,80 - 6,89 (4H, m), 7,78 (1H, s a)

Ejemplo 14: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona

25 **Etapas 1: 4-(1,5-Dimetil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

A una solución de 4-(4-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,68 mmol) (obtenida como en la etapa 1-2 del Ejemplo 9) y trietilamina (0,11 ml, 0,81 mmol) en diclorometano (2,5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobutirilo (0,083 ml, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió diclorometano (15 ml) y la mezcla se lavó con NaHCO₃ sat. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y los disolventes se evaporaron. La espuma de color rojizo residual se disolvió en THF (7 ml) y se añadió hidruro sódico (0,035 g, 0,88 mmol, dispersión al 60 %m en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió NH₄Cl sat. (10 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes proporcionó 0,25 g de 4-(1,5-dimetil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite, que se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM (EN+) [M+1]: 364,4.

40 **Etapas 2: 1-(1,5-Dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona**

Se mezcló 4-(1,5-dimetil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,68 mmol) con ácido trifluoroacético (4 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el ácido trifluoroacético. El residuo de la evaporación se hizo básico mediante la adición de una solución de amoníaco. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y por separado con una mezcla de isopropanol al 10-20 %-EtOAc. Todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes proporcionó 0,15 g de 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color rojo. CL-EM (EN+) [M+1]: 264,6.

50 **Etapas 3: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona**

Se preparó (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 1-(1,5-dimetil-3-(piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (0,14 g, 0,54 mmol), diisopropiletamina (0,095 ml, 0,55 mmol), K₂CO₃ (0,15 g, 1,09 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,125 g, 0,55 mmol) y acetonitrilo (1,4 ml). Después de la evaporación de los disolventes, el material inorgánico se retiró mediante disolución en diclorometano y lavando con NaHCO₃ sat. El residuo de la evaporación se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (NH₄OH al 0,1 %-acetonitrilo) para proporcionar 0,15 g de (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,07 (3H, s), 2,10 - 2,21 (2H, m), 2,51 (2H, t), 2,57-2,66 (3H, m), 2,66 - 2,76 (3H, m), 3,04 - 3,18 (4H, m), 3,60 - 3,68 (5H, m), 4,00 (1H, dd), 4,28 - 4,38 (2H, m), 6,80 - 6,90 (4H, m).

65 **Ejemplo 15: (S)-1-(3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-metilimidazolidin-2-ona**

A una solución de (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona (0,1 g, 0,24 mmol) (obtenida como se indica en las etapas 1-5 del Ejemplo 9) en DMF (1 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (0,015 g, 0,36 mmol, dispersión al 60 %m en aceite mineral). Después de 1 h, se añadió yodometano (0,030 ml, 0,49 mmol). Después de 1,5 h, se añadieron NH₄Cl sat. (4 ml) y agua (1 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y los disolventes se evaporaron. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía en columna de fase inversa (NH₄OH-acetonitrilo) proporcionó 0,032 g de (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-metilimidazolidin-2-ona en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,09 (3H, s), 2,55 - 2,65 (3H, m), 2,65 - 2,75 (3H, m), 2,86 (3H, s), 3,09 - 3,20 (4H, m), 3,38 - 3,46 (2H, m), 3,55 - 3,64 (5H, m), 4,00 (1H, dd), 4,27 - 4,37 (2H, m), 6,79 - 6,91 (4H, m)

Ejemplo 16: (S)-N-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamida

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

A una solución de piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,8 g, 25,8 mmol) y diisopropilamina (4,5 ml, 25,8 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 3,4-dicloro-1,2,5-tiadiazol (2,0 g, 12,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc y éter de petróleo) proporcionó 2,7 g de 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

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

A una solución agitada de 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,0 g, 13,15 mmol) en THF seco (24 ml) se añadió LiHMDS (1 M en THF) (13,8 ml, 13,807 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo de la evaporación se disolvió en MeOH y NEt₃ y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 1,5 g de 4-(4-amino-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

A una solución agitada de 4-(4-amino-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 4,22 mmol) en piridina se añadieron DMAP (103 mg, 0,85 mmol) y Ac₂O (0,62 ml, 6,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo de la evaporación se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 0,58 g de 4-(4-acetamido-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapas 4: Sal de ácido trifluoroacético de N-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamida

A una solución enfriada con hielo de 4-(4-acetamido-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (420 mg, 1,284 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió TFA (0,4 ml, 5,136 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La trituración del residuo de la evaporación con n-pentano proporcionó 0,51 g de sal de ácido trifluoroacético de N-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamida en forma de un sólido de color amarillo pálido. m/z 228,1 [(M-TFA)+H]⁺

Etapas 5: (S)-N-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamida

Se preparó (S)-N-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamida de acuerdo con el procedimiento general A2 usando sal de ácido trifluoroacético de N-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamida (0,10 g, 0,29 mmol), Na₂CO₃ (0,078 g, 0,73 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,074 g, 0,32 mmol) y DMF (1,5 ml). El residuo de la evaporación se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (NH₄OH al 0,1 %-acetonitrilo) para proporcionar 0,037 g de (S)-N-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamida en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,43 (3H, s a), 2,64 - 2,83 (6H, m), 3,20 - 3,30 (4H, m), 4,00 - 4,07 (1H, m), 4,28 - 4,38 (2H, m), 6,80 - 6,93 (4H, m), 7,51 (1H, s a)

Ejemplo 17: (S)-1-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona

Etapa 1: 2-Oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de pirrolidona (20,0 g, 235,0 mmol) en CH₃CN (200 ml) se añadieron (Boc)₂O (54,4 ml, 244,4 mmol) y DMAP (2,86 g, 23,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 25 g de 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: 3,3-Dimetil-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 10,8 mmol) en THF seco (24,0 ml) se añadió LiHMDS (1 M en THF) (13,8 ml, 32,4 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, seguido de la adición de Mel (4,0 ml, 64,8 mmol) en THF seco a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl (20,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 1,0 g de 3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido pegajoso de color blanquecino.

Etapa 3: 3,3-Dimetilpirrolidin-2-ona

A una solución enfriada con hielo agitada de 3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,378 mmol) en dioxano (25,0 ml) se añadió una solución de HCl en dioxano (25,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La trituración del residuo de la evaporación con *n*-pentano proporcionó 2,0 g de 3,3-dimetilpirrolidin-2-ona en forma de un sólido gomoso de color pardo. Se usó como tal sin purificación adicional.

Etapa 4: 4-(4-(3,3-Dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (1,96 g, 17,3 mmol) en dioxano se añadió K₃PO₄ (8,37 g, 39,5 mmol) y se agitó durante 30 min. Después, se añadieron 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,0 g, 13,2 mmol) (preparado como en la etapa 1 del Ejemplo 16), CuI (2,5 g, 13,2 mmol) y *N*¹,*N*²-dimetiletilen-1,2-diamina (0,4 ml, 3,9 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc (40,0 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en éter de petróleo) proporcionó 0,15 g de 4-(4-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 5: Clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona

Una solución de 4-(4-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,393 mmol) en HCl-dioxano (25,0 ml) se agitó a 0 °C → TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La trituración del residuo de la evaporación con *n*-pentano proporcionó 0,12 g de clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanquecino. m/z [M+1]: 282,2

Etapa 6: (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona

Se preparó (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A2 usando 3,3-dimetil-1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona (0,074 g, 0,26 mmol), Na₂CO₃ (0,042 g, 0,39 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,066 g, 0,29 mmol) y DMF (1 ml). El residuo de la evaporación se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (NH₄OH al 0,1 %-acetronitrilo) para proporcionar 0,039 g de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (6H, s), 2,07 (2H, t), 2,59 - 2,69 (3H, m), 2,69-2,77 (3H, m), 3,31 - 3,41 (4H, m), 3,78 (2H, t), 4,02 (1H, dd), 4,29 - 4,36 (2H, m), 6,81 - 6,91 (4H, m)

Ejemplo 18: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina**Etapa 1: 4-(4-(Pirimidin-2-ilamino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,0 g, 13,1 mmol) (preparada como en la etapa 1 del Ejemplo 16) en tolueno se añadieron 2-amino pirimidina (1,5 g, 15,7 mmol) y NaOtBu (1,89 g, 19,7 mmol) a temperatura ambiente. La solución se desgasificó con argón durante 30 min. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,602 g, 0,65 mmol) y Ruphos (0,61 g, 1,3 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C

en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, seguido de un lavado con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en éter de petróleo) proporcionó 0,6 g de 4-(4-(pirimidin-2-ilamino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. m/z [M+1]: 364,2

Etapa 2: Sal clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-N-(pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

Una solución enfriada con hielo agitada de 4-(4-(pirimidin-2-ilamino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 1,1 mmol) en HCl-dioxano (20,0 ml) se dejó calentar hacia temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La trituración del residuo de la evaporación con n-pentano proporcionó 0,40 g de sal clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-N-(pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina en forma de un sólido de color blanquecino. m/z [M+1]: 264,1

Etapa 3: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

Se preparó (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina de acuerdo con el procedimiento general A2 usando sal clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-N-(pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina (0,130 g, 0,43 mmol), Na₂CO₃ (0,115 g, 1,08 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,109 g, 0,48 mmol) y DMF (1,5 ml). El producto se aisló enfriando y filtrando la mezcla de reacción. El lavado del precipitado con agua y el posterior secado en horno de vacío (30 °C) proporcionaron 0,090 g de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina en forma de un sólido de color amarillento.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,64 - 2,86 (6H, m), 3,26 - 3,33 (4H, m), 4,00 - 4,08 (1H, m), 4,30 - 4,38 (2H, m), 6,82 - 6,91 (4H, m), 6,94 (1H, t), 7,63 (1H, s a), 8,61 (2H, d)

Ejemplo 19: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

Etapa 1: 4-(4-(Pirimidin-4-ilamino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 9,868 mmol) (preparado como en la etapa 1 del Ejemplo 16) en tolueno se añadieron pirimidin-4-amina (0,935 g, 9,868 mmol) y NaOtBu (1,47 g, 14,802 mmol) a temperatura ambiente. La solución se desgasificó con argón durante 30 min. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (451 mg, 0,493 mmol), seguido de RuPhos (460 mg, 0,986 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, seguido de un lavado con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en éter de petróleo) proporcionó 0,70 g de 4-(4-(pirimidin-4-ilamino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2: Sal clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

Una solución enfriada con hielo agitada de 4-(4-(pirimidin-4-ilamino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 1,92 mmol) en HCl-dioxano (20,0 ml) se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La trituración del residuo de la evaporación con n-pentano proporcionó 0,50 g de sal clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido. m/z [M+1]: 264,1

Etapa 3: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

Se preparó (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina de acuerdo con el procedimiento general A2 usando sal clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina (0,20 g, 0,67 mmol), Na₂CO₃ (0,177 g, 1,67 mmol), (2R)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,168 g, 0,73 mmol) y DMF (2 ml). El residuo de la evaporación se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (NH₄OH al 0,1 %-acetoniitrilo) para proporcionar 0,023 g de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,66 - 2,88 (6H, m), 3,24 - 3,32 (4H, m), 4,00 - 4,09 (1H, m), 4,29 - 4,41 (2H, m), 6,82 - 6,92 (4H, m), 7,62 (1H, m), 8,19 (1H, dd), 8,60 (1H, d), 8,83 (1H, d).

Ejemplo 20: (S)-1-(5-(4-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona

Etapa 1: 1-(Tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona

A una solución de 4-bromotiazol (10,0 g, 60,97 mmol) en 1,4-dioxano se añadió pirrolidona (4,63 ml, 60,97 mmol), *N*¹,*N*²-dimetiletildiamina (1,98 ml, 18,29 mmol), CuI (11,61 g, 60,97 mmol) y K₃PO₄ (25,88 g, 121,95 mmol) a TA y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía en columna (EtOAc al 15 % en éter de petróleo) proporcionó 4,5 g de 1-(tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color pardo. m/z [M+1]: 169,1

Etapa 2: 1-(5-Bromotiazol-4-il)pirrolidin-2-ona

A una solución de 1-(tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona (6,5 g, 168,0 mmol) en 1, 2-dicloroetano (150 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (8,16 g, 46,4 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) proporcionó 6,0 g de 1-(5-bromotiazol-4-il)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color pardo. m/z [M+1]: 247,0

Etapa 3: 4-(4-(2-Oxopirrolidin-1-il)tiazol-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadieron Pd(OAc)₂ (0,054 g, 0,02 mmol), RuPhos (0,340 g, 0,06 mmol) y Cs₂CO₃ (5,14 g, 15,78 mmol) a t-BuOH desgasificado (60 ml) en una atmósfera de N₂. A la mezcla resultante se añadieron 1-(5-bromotiazol-4-il)pirrolidin-2-ona (3,0 g, 12,14 mmol) y 1-Boc piperazina (2,71 g, 14,57 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MTBE. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía en columna (MeOH al 2 % en CH₂Cl₂) proporcionó 2,0 g de 4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)tiazol-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. m/z [M+1]: 353,2.

Etapa 4: Clorhidrato de 1-(5-(piperazin-1-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona

A una solución de 4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)tiazol-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,60 g, 1,70 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (20 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La trituración del residuo de la evaporación con *n*-pentano y éter dietílico proporcionó 0,45 g de clorhidrato de 1-(5-(piperazin-1-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanquecino. m/z [M+1]: 253,1.

Etapa 5: (S)-1-(5-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona

Se preparó (S)-1-(5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A2 usando clorhidrato de 1-(5-(piperazin-1-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona (0,150 g, 0,52 mmol), Na₂CO₃ (0,138 g, 1,30 mmol), (2*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,131 g, 0,57 mmol) y DMF (1,7 ml). El residuo de la evaporación se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (NH₄OH al 0,1 %-acetronitrilo) para proporcionar 0,125 g de (S)-1-(5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,51 - 2,57 (2H, m), 2,61 - 2,77 (6H, m), 2,96 - 3,05 (4H, m), 3,81 (2H, t), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,27 - 4,35 (2H, m), 6,81 - 6,91 (4H, m), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 21: 1-(4-(4-(((S)-2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona

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

A una solución enfriada con hielo agitada de 4-(4-amino-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g, 35,08 mmol) (preparado como en la etapa 1-2 del Ejemplo 16) en THF seco (100 ml) se añadió NaH (60 %) (3,50 g, 87,7 mmol) y se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota cloruro de 4-bromobutirilo (4,90 ml, 42,1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50 % en éter de petróleo) proporcionó 8,0 g de 4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. m/z [M+1]: 354,2.

Etapa 2: 4-(4-(3-Metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,42 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió diisopropilamida de litio (2 M en THF) (0,9 ml, 1,70 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió Mel (0,14 ml, 2,12 mmol) y la agitación se continuó a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo de la evaporación por cromatografía ultrarrápida

(EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 0,15 g de 4-(4-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un semisólido pegajoso. *m/z* [M+1]: 368,2

Etapa 3: Clorhidrato de 3-metil-1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona

5 Una solución agitada de 4-(4-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,41 mmol) HCl-dioxano (10,0 ml) se agitó a 0 °C →TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La trituración del residuo de la evaporación con *n*-pentano proporcionó 0,115 g de clorhidrato de 3-metil-1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanquecino. *m/z* [M+1]: 268,1

Etapa 4: (1-(4-(4-(((S)-2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metil-pirrolidin-2-ona

15 Se preparó (1-(4-(4-(((S)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A2 usando clorhidrato de 3-metil-1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona (0,10 g, 0,33 mmol), Na₂CO₃ (0,080 g, 0,76 mmol), (2R)- 2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,090 g, 0,40 mmol) y sulfolano (1 ml). El residuo de la evaporación se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (NH₄OH-acetonitrilo) para proporcionar 0,027 g de (1-(4-(4-(((S)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona en forma de un sólido oleoso.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (3H, s), 1,70 - 1,9 (1H, m), 2,39 - 2,49 (1H, m), 2,59 - 2,77 (7H, m), 3,31 - 3,42 (4H, m), 3,74 - 3,83 (2H, m), 4,00 - 4,05 (1H, m), 4,29 - 4,36 (2H, m), 6,81 - 6,91 (4H, m).

Ejemplo 22: (S)-2-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol

Etapa 1: 4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

30 Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,23 g, 6,59 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (1,51 g, 6,59 mmol) y K₂CO₃ (1,37 g, 9,89 mmol) en ACN (14 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 1,32 g de 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo. *m/z* = 335,4 (M+1)⁺.

Etapa 2: Diclorhidrato de (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazina

35 Se trató 4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (1,32 g, 3,95 mmol) en MeOH (10 ml) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5,92 ml, 23,7 mmol) durante 3 h a TA. Los disolventes se retiraron por evaporación y el residuo se trituró con Et₂O, produciendo 1,16 g de diclorhidrato de (*S*)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazina. *m/z* = 235,3 (M+1)⁺.

Etapa 3: (S)-2-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol

45 Una mezcla de diclorhidrato de (*S*)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazina (0,20 g, 0,65 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (0,16 g, 0,98 mmol) y DIPEA (0,45 ml, 0,34 g, 2,60 mmol) en NMP (4 ml) se calentó en un reactor de microondas durante 3 h a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 53 mg de (*S*)-2-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,62-2,82 (6H, m), 3,52-3,67 (4H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,27-4,39 (2H, m), 6,79-6,93 (4H, m), 8,46 (1H, s).

Ejemplo 23: (S)-3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol

Etapa 1: 4-(5-(Metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

55 Una solución de 4-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,20 g, 4,22 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 2004/006846) en THF (10 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una dispersión al 60 % de NaH (0,25 g, 6,33 mmol). Después de 30 min, se añadió MeI (0,39 ml, 0,90 g, 6,33 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad, produciendo 1,17 g de 4-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,48 (9H, s), 3,40-3,48 (4H, m), 3,49-3,55 (4H, m), 3,50 (3H, s), 4,55 (2H, s).

Etapa 2: Clorhidrato de 5-(metoximetil)-3-(piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol

65 Se trató 4-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (1,17 g, 3,92 mmol) en

EtOAc (10 ml) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (4,90 ml, 19,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA, se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O, produciendo 0,86 g de clorhidrato de 5-(metoximetil)-3-(piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol. $m/z = 199,2 (M+1)^+$.

5 **Etapas 3: (S)-3-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol**

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 5-(metoximetil)-3-(piperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol (0,20 g, 0,85 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,20 g, 0,85 mmol), K₂CO₃ (0,18 g, 1,28 mmol) y DIPEA (0,22 ml, 0,17 g, 1,28 mmol) en ACN (4 ml), produciendo 0,10 g de (S)-3-(4-((2,3-

10 dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,56-2,78 (6H, m), 3,46-3,54 (7H, m), 3,99-4,06 (1H, m), 4,29-4,36 (2H, m), 4,54 (2H, s), 6,81-6,91 (4H, m).

15 **Ejemplo 24: (S)-1-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona**

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

20 Se trató 2-pirrolidinona (0,14 ml, 0,15 g, 1,80 mmol) en DMF (4 ml) con una dispersión al 60 % de NaH (72 mg, 1,80 mmol). Después de 30 min, se añadió 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,64 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 2004/083235). Después de agitar durante una noche a TA, la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 81 mg de 4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. $m/z = 354,4 (M+1)^+$.

Etapas 2: Clorhidrato de 1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona

30 Se trató 4-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (81 mg, 0,23 mmol) en EtOAc (1 ml) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,43 ml, 1,72 mmol) a TA durante 5 d. La mezcla resultante se evaporó a sequedad, produciendo 75 mg de clorhidrato de 1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona en bruto. $m/z = 254,2 (M+1)^+$.

35 **Etapas 3: (S)-1-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona**

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona en bruto (75 mg, 0,26 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (59 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,10 g, 0,78 mmol) en ACN (1 ml), produciendo 10 mg de (S)-1-(4-(4-((2,3-

40 dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,18-2,30 (2H, m), 2,57 (2H, t), 2,60-2,78 (6H, m), 3,32-3,43 (4H, m), 3,87 (2H, t), 3,98-4,07 (1H, m), 4,28-4,37 (2H, m), 6,81-6,91 (4H, m).

45 **Ejemplo 25: (S)-1-(5-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazolidin-2-ona**

Etapas 1: 1-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazolidin-2-ona

50 Se trató 2-amino-5-bromo-[1,3,4]tiadiazol (0,30 g, 1,67 mmol) en THF (10 ml) con isocianato de 2-cloroetilo (0,14 ml, 0,18 g, 1,67 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota LHMDs (0,47 g, 2,83 mmol) y la agitación se continuó durante 3d. Se añadió MeOH y los disolventes se retiraron por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se trituró con DCM, produciendo 0,25 g de 1-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazolidin-2-ona. $m/z = 251,2 (M+1)^+$.

55 **Etapas 2: (S)-1-(5-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazolidin-2-ona**

Una mezcla de 1-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazolidin-2-ona (0,16 g, 0,64 mmol), diclorhidrato de (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazina (0,20 g, 0,64 mmol) y DIPEA (0,56 ml, 0,42 g, 3,21 mmol) en 2-propanol (5 ml) se calentó con microondas durante 21 h a 150 °C. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 31 mg de (S)-1-(5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazolidin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,61-2,79 (6H, m), 3,45-3,55 (4H, m), 3,69 (2H, t), 3,98-4,07 (1H, m), 4,15-4,22 (2H, m), 4,28-4,36 (2H, m), 5,11 (1H, s), 6,80-6,92 (4H, m).

65 **Ejemplo 26: (S)-3-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxazolidin-2-ona**

Etapas 1: 4-(4-(2-Oxooxazolidin-3-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un tubo cerrado herméticamente, a una solución de 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 13,2 mmol) y oxazolidin-2-ona (1,14 g, 13,2 mmol) en dioxano (40 ml) se añadieron CuI (25 mg, 0,14 mmol), N¹,N²-dimetiletilen-1,2-diamina (0,14 ml, 0,12 g, 1,32 mmol) y K₃PO₄ (5,58 g, 212,3 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,70 g de 4-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. *m/z* = 356,2 (M+1)⁺.

Etapas 2: Clorhidrato de 3-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxazolidin-2-ona

Una solución enfriada con hielo agitada de 4-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 1,97 mmol) en HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol) se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trituró con pentano, produciendo 0,55 g de clorhidrato de 3-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxazolidin-2-ona. *m/z* = 256,0 (M+1)⁺.

Etapas 3: (S)-3-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxazolidin-2-ona

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 3-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxazolidin-2-ona (0,11 g, 0,39 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,10 g, 0,43 mmol) y K₂CO₃ (0,11 g, 0,78 mmol) en ACN (2 ml), produciendo 74 mg de (S)-3-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxazolidin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,60-2,79 (6H, m), 3,37-3,48 (4H, m), 3,98-4,06 (1H, m), 4,13 (2H, t), 4,27-4,38 (2H, m), 4,56 (2H, t), 6,81-6,92 (4H, m).

Ejemplo 27: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida**Etapas 1: 4-(4-(*terc*-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxilato de metilo**

Se trató 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 32,8 mmol) en MeOH (150 ml) con TEA (7,20 ml, 5,23 g, 49,3 mmol) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió (BINAP)PdCl₂ a la mezcla de reacción y se agitó en un recipiente a presión durante 16 h a 100 °C en una atmósfera de CO (0,69 MPa (100 psi)). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 1,30 g de 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxilato de metilo. *m/z* = 329,2 (M+1)⁺.

Etapas 2: 4-(4-Carbamoil-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un tubo cerrado herméticamente, se burbujeó gas de NH₃ en MeOH (25 ml) durante 20 min a -30 °C y se añadió 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxilato de metilo (0,70 g, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h, se enfrió y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,50 g de 4-(4-carbamoil-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. *m/z* = 314,2 (M+1)⁺.

Etapas 3: Clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

Una solución enfriada con hielo agitada de 4-(4-carbamoil-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 g, 1,76 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con pentano, produciendo clorhidrato de 0,55 g 4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida. *m/z* = 214,1 (M+1)⁺.

Etapas 4: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida (0,15 g, 0,60 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,17 g, 0,72 mmol) y K₂CO₃ (0,21 g, 1,50 mmol) en ACN (2 ml), produciendo 88 mg de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,54-2,70 (6H, m), 3,37-3,47 (4H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,28-4,42 (2H, m), 6,78-6,90 (4H, m), 7,84 (1H, s a), 8,18 (1H, s a).

Ejemplo 28: (S)-1-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilimidazolidin-2-ona**Etapas 1: 4-(4-(3-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución enfriada con hielo agitada de 4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,56 mmol) en THF (10 ml) se añadió una dispersión al 60 % de NaH y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió MeI (40 µl, 0,68 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,14 g de 4-(4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. $m/z = 369,2$ (M+1)⁺.

Etapas 2: Clorhidrato de 1-metil-3-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona

Se añadió 4-(4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,54 mmol) a HCl 4 M enfriado con hielo en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol), se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trituró con pentano, produciendo 0,11 g de clorhidrato de 1-metil-3-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona. $m/z = 269,1$ (M+1)⁺.

Etapas 3: (S)-1-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilimidazolidin-2-ona

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 1-metil-3-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona (60 mg, 0,20 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (54 mg, 0,24 mmol) y K₂CO₃ (68 mg, 0,49 mmol) en ACN (2 ml), produciendo 34 mg de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilimidazolidin-2-ona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,60-2,78 (6H, m), 2,91 (3H, s), 3,41-3,49 (4H, m), 3,50-3,57 (2H, m), 3,83-3,90 (2H, m), 3,99-4,06 (1H, m), 4,29-4,37 (2H, m), 6,81-6,91 (4H, m).

Ejemplo 29: Clorhidrato de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-metil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

Etapas 1: 4-(4-(Metilcarbamoil)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se burbujeó gas de metilamina en THF (25 ml) durante 20 min a -30 °C, después se añadió 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxilato de metilo (700 mg, 2,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,60 g de 4-(4-(metilcarbamoil)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. $m/z = 328,2$ (M+1)⁺.

Etapas 2: Clorhidrato de N-metil-4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

Se añadió 4-(4-(metilcarbamoil)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,65 g, 1,99 mmol) a HCl 4 M enfriado con hielo en 1,4-dioxano (15 ml, 60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trituró con pentano, produciendo 0,54 g de clorhidrato de N-metil-4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida. $m/z = 228,2$ (M+1)⁺.

Etapas 3: Clorhidrato de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-metil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de N-metil-4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida (0,15 g, 0,57 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,16 g, 0,68 mmol) y K₂CO₃ (0,20 g, 1,42 mmol) en ACN (2 ml). La base libre se convirtió en sal de HCl con HCl 1 M en Et₂O, produciendo 31 mg de clorhidrato de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-metil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,79 (3H, d), 3,22-3,66 (7H, m), 3,72-3,87 (1H, m), 3,99-4,13 (3H, m), 4,30-4,40 (1H, m), 4,91-5,02 (1H, m), 6,82-7,02 (4H, m), 8,70-8,83 (1H, m), 11,50 (1H, s a).

Ejemplo 30: (S)-1-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona

Etapas 1: 4-(4-(2-Oxoimidazolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,18 g, 10,4 mmol) e imidazolidin-2-ona (1,50 g, 17,4 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron CuI (3,32 g, 17,4 mmol), *N*¹,*N*²-dimetiletano-1,2-diamina (0,54 ml, 0,44 g, 5,22 mmol) y K₃PO₄ (5,55 g, 26,2 mmol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOAc, el filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,30 g de 4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. $m/z = 355,2$ (M+1)⁺.

Etapas 2: Clorhidrato de 1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona

Se añadió 4-(4-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,6 g, 1,97 mmol) a HCl 4 M enfriado con hielo en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol), se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trituró con pentano, produciendo 0,54 g de clorhidrato de 1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona. $m/z = 255,1 (M+1)^+$.

Etapas 3: (S)-1-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona (0,10 g, 0,34 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (95 mg, 0,41 mmol) y K_2CO_3 (0,12 g, 0,86 mmol) en ACN (2 ml), produciendo 13 mg de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidin-2-ona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,59-2,79 (6H, m), 3,41-3,51 (4H, m), 3,63 (2H, t), 3,96-4,07 (3H, m), 4,28-4,38 (2H, m), 5,16 (1H, s a), 6,80-6,91 (4H, m).

Ejemplo 31: (S)-1-(5-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metilisotiazol-4-il)pirrolidin-2-ona

Etapas 1: (S)-5-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metil-4-nitroisotiazol

Una mezcla de diclorhidrato de (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazina (0,14 g, 0,45 mmol), 5-bromo-3-metil-4-nitro-1,2-tiazol (0,10 g, 0,45 mmol) y DIPEA (0,25 ml, 0,19 g, 1,44 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 45 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron, produciendo 0,17 g de (S)-5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metil-4-nitroisotiazol. $m/z = 377,2 (M+1)^+$.

Etapas 2: (S)-5-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metilisotiazol-4-amina

Se preparó como se describe en el Ejemplo 32, Etapas 3, a partir de (S)-5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metil-4-nitroisotiazol (0,16 g, 0,43 mmol), NH_4Cl (0,23 g, 4,25 mmol) y polvo de Zn (0,28 g, 4,25 mmol) en THF (3 ml), MeOH (3 ml) y agua (1 ml), produciendo 0,15 g de (S)-5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metilisotiazol-4-amina. $m/z = 347,6 (M+1)^+$.

Etapas 3: (S)-1-(5-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metilisotiazol-4-il)pirrolidin-2-ona

Una solución de (S)-5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metilisotiazol-4-amina (0,15 g, 0,43 mmol) en DCM (4 ml) se trató con cloruro de 4-clorobutirilo (53 μ l, 67 mg, 0,48 mmol) y TEA (72 μ l, 53 mg, 0,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA hasta que se completó la reacción. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 M, una solución sat. de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en THF (4 ml) y se añadió una dispersión al 60 % de NaH (52 mg, 1,30 mmol). La mezcla resultante se agitó hasta que se consumió el intermedio. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,10 g de (S)-1-(5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metilisotiazol-4-il)pirrolidin-2-ona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,10-2,31 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,41-2,78 (8H, m), 3,10-3,31 (4H, m), 3,40-3,53 (1H, m), 3,67-3,80 (1H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 6,80-6,91 (4H, m).

Ejemplo 32: Clorhidrato de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metiltiazol-5-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona

Etapas 1: 4-Bromo-2-metil-5-nitrotiazol

A una solución agitada de 4-bromo-2-metiltiazol (40,0 g, 168,8 mmol) en H_2SO_4 conc. (400 ml) se añadió lentamente HNO_3 conc. (100 ml) a 0 °C y después se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 28 g de 4-bromo-2-metil-5-nitrotiazol. $m/z = 223,0 (M+1)^+$.

Etapas 2: 4-(2-Metil-5-nitrotiazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-bromo-2-metil-5-nitrotiazol (30,0 g, 135,1 mmol) en 2-propanol (300 ml) se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (27,7 g, 148,6 mmol) a TA y después se agitó a 50 °C durante 8 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 21,2 g de 4-(2-metil-5-nitrotiazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. $m/z = 229,1 (M-Boc+1)^+$.

Etapas 3: 4-(5-Amino-2-metiltiazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(2-metil-5-nitrotiazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,04 mmol) y NH₄Cl (1,63 g, 30,4 mmol) en THF (15 ml), MeOH (7 ml) y agua (7 ml) a 0 °C se trató con polvo de Zn (1,99 g, 30,4 mmol) y se agitó durante 5 min a 0 °C, seguido de agitación a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó, produciendo 0,60 g de 4-(5-amino-2-metiltiazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. *m/z* = 299,2 (M+1)⁺.

Etapa 4: 4-(5-(3,3-Dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-metiltiazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(5-amino-2-metiltiazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 9,39 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió Et₃N (1,96 ml, 1,42 g, 14,1 mmol) y 3,3-dimetildihidrofuran-2,5-diona (1,44 g, 11,3 mmol) a TA y se calentó a reflujo a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,20 g de 4-(5-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-metiltiazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. *m/z* = 409,2 (M+1)⁺.

Etapa 5: Clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(2-metil-4-(piperazin-1-il)tiazol-5-il)pirrolidin-2,5-diona

Una solución de 4-(5-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-metiltiazol-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,37 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) a 0 °C se agitó a TA durante 2 h, se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con 1:5 de pentano:Et₂O, produciendo 125 mg de clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(2-metil-4-(piperazin-1-il)tiazol-5-il)pirrolidin-2,5-diona. *m/z* = 309,2 (M+1)⁺.

Etapa 6: Clorhidrato de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metiltiazol-5-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(2-metil-4-(piperazin-1-il)tiazol-5-il)pirrolidin-2,5-diona (60 mg, 0,17 mmol), (R)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (48 mg, 0,21 mmol) y K₂CO₃ (60 mg, 0,44 mmol) en ACN (2 ml), produciendo 29 mg de clorhidrato de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metiltiazol-5-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona después de la conversión de la base libre en la sal de HCl.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,42 (6H, d), 2,61 (3H, s), 2,75 (2H, s), 3,02-3,23 (3H, m), 3,26-3,39 (2H, m), 3,40-3,54 (2H, t), 3,74-3,92 (3H, m), 4,11-4,20 (1H, m), 4,23-4,31 (1H, m), 5,28-5,36 (1H, m), 6,84-6,95 (4H, m), 13,38 (1H, s a).

Ejemplo 33: (S)-1-(4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)etanona

Etapa 1: Ácido 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxílico

A una solución de 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxilato de metilo (1,20 g, 3,65 mmol, Ejemplo 27, Etapa 1) en THF (25 ml) y agua (5 ml) se añadió en porciones LiOH·H₂O (0,31 g, 7,32 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se evaporó a sequedad, produciendo 1,00 g de ácido 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxílico. *m/z* = 313,2 (M-1)⁻.

Etapa 2: 4-(4-(Metoxi(metil)carbamoil)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxílico (1,10 g, 3,50 mmol) en DCM (50 ml) se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,51 g, 5,25 mmol), DMAP (0,86 g, 7,00 mmol) y EDC-HCl (1,00 g, 5,23 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,80 g de 4-(4-(metoxi(metil)carbamoil)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. *m/z* = 358,2 (M+1)⁺.

Etapa 3: 4-(4-Acetil-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(4-(metoxi(metil)carbamoil)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,84 mmol) en THF (15 ml) se añadió CH₃MgBr 1,0 M en THF (1,2 ml, 1,2 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,15 g de 4-(4-acetil-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. *m/z* = 313,2 (M+1)⁺.

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

Una solución enfriada con hielo agitada de 4-(4-acetil-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,48 mmol) en HCl 4 M en dioxano (20 ml, 80 mmol) se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trituró con pentano, produciendo 0,15 g de clorhidrato de 1-(4-(piperazin-1-il)-

1,2,5-tiadiazol-3-il)etanona. $m/z = 213,1 (M+1)^+$.

Etapla 5: Clorhidrato de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)etanona

5 Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 1-(4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)etanona (80 mg, 0,32 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (88 mg, 0,39 mmol) y K_2CO_3 (0,11 g, 0,80 mmol) en ACN (2 ml), produciendo 23 mg de clorhidrato de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)etanona después de la conversión de la base libre en la sal de HCl. RMN
10 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,74 (3H, s), 3,20 (3H, m), 3,34-3,66 (2H, m), 3,74-4,40 (7H, m), 5,37 (1H, s a), 6,83-7,00 (4H, m), 13,65 (1H, s a).

Ejemplo 34: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-*N,N*-dimetil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

Etapla 1: 4-(4-(Dimetilcarbamoil)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxilato de metilo (0,70 g, 2,13 mmol) en dimetilamina al 33 % en EtOH (20 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,35 g de 4-(4-(dimetilcarbamoil)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. $m/z = 342,2 (M+1)^+$.

Etapla 2: Clorhidrato de *N,N*-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

25 Se preparó a partir de 4-(4-(dimetilcarbamoil)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 1,03 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol) como se describe en el Ejemplo 8, Etapla 2, produciendo 0,28 g de clorhidrato de *N,N*-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida. $m/z = 242,2 (M+1)^+$.

Etapla 3: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-*N,N*-dimetil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

30 Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de *N,N*-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida (0,12 g, 0,43 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,12 g, 0,52 mmol) y K_2CO_3 (0,15 g, 1,08 mmol) en ACN (2 ml), produciendo un producto en bruto. Después de HPLC preparativa de fase inversa, se obtuvieron 10 mg de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-*N,N*-dimetil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida.
35 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,59-2,78 (6H, m), 2,97 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,41-3,54 (4H, m), 3,97-4,07 (1H, m), 4,27-4,38 (2H, m), 6,80-6,93 (4H, m).

Ejemplo 35: Diclorhidrato de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-(piridin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

Etapla 1: 4-(4-(Piridin-2-ilamino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 A una solución de 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 13,1 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió 2-aminopiridina (1,01 g, 15,7 mmol) y NaOtBu (1,89 g, 19,7 mmol) a TA. La mezcla se desgasificó con argón durante 30 min y se añadieron $Pd_2(dba)_3$ y RuPhos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite con EtOAc y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,70 g de 4-(4-(piridin-2-ilamino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. $m/z = 363,2 (M+1)^+$.

Etapla 2: Clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-*N*-(piridin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

55 Se preparó a partir de 4-(4-(piridin-2-ilamino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,40 g, 1,10 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol) durante 3 h, produciendo 0,40 g de clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-*N*-(piridin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina. $m/z = 263,2 (M+1)^+$.

Etapla 3: (S)-4-(4-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-(piridin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

60 Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-*N*-(piridin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina (0,12 g, 0,40 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,11 g, 0,48 mmol) y K_2CO_3 (0,14 g, 1,00 mmol) en ACN (2 ml), produciendo 42 mg de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-(piridin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina.
65 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,64-2,90 (6H, m), 3,22-3,34 (4H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,29-4,40 (2H, m), 6,80-6,93 (4H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,51 (1H, s a), 7,69-7,76 (1H, m), 8,22-8,30 (2H, m).

Ejemplo 36: Clorhidrato de (S)-3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)isotiazolo [4,5-b]piridina**5 Etapa 1: 3-Bromoisotiazolo[4,5-b]piridina**

A una solución agitada de 3-mercaptopicolinonitrilo (1,20 g, 8,81 mmol) en EtOAc (30 ml) se añadió gota a gota bromo (1,20 ml, 3,73 g, 20,7 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 1 h y después se sometió a reflujo durante 6 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,30 g de 3-bromoisotiazolo[4,5-b]piridina. $m/z = 215,0 (M+1)^+$.

15 Etapa 2: 4-(Isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 3-bromoisotiazolo[4,5-b]piridina (0,20 g, 0,93 mmol) en IPA (2 ml) se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,17 g, 0,93 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se retiró por evaporación, el residuo se disolvió en una solución de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,15 g de 4-(isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. $m/z = 321,1 (M+1)^+$.

20 Etapa 3: Clorhidrato de 3-(piperazin-1-il)isotiazolo[4,5-b]piridina

A una solución enfriada con hielo agitada de 4-(isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,53 g, 1,65 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (8 ml, 32 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 6 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trituró con 1:1 de Et₂O/pentano, produciendo 0,42 g de clorhidrato de 3-(piperazin-1-il)isotiazolo[4,5-b]piridina. $m/z = 221,1 (M+1)^+$.

30 Etapa 4: Clorhidrato de (S)-3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)isotiazolo[4,5-b]piridina

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de clorhidrato de 3-(piperazin-1-il)isotiazolo[4,5-b]piridina (0,10 g, 0,39 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,13 g, 0,55 mmol) y K₂CO₃ (0,14 g, 1,00 mmol) en ACN (2 ml), produciendo 45 mg de clorhidrato de (S)-3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)isotiazolo[4,5-b]piridina después de la conversión de la base libre en la sal de HCl. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,99-3,27 (3H, m), 3,32-3,44 (1H, m), 3,47-3,63 (1H, m), 3,88-4,14 (3H, m), 4,14-4,23 (1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 5,04-5,32 (2H, m), 5,37 (1H, s a), 6,84-6,93 (4H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 8,15-8,20 (1H, m), 8,63-8,68 (1H, m), 13,62 (1H, s a).

40 Ejemplo 37: Clorhidrato de (S)-N-(2-(benciloxi)piridin-3-il)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina**45 Etapa 1: 4-(4-((2-(Benciloxi)piridin-3-il)amino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 4-(4-cloro-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,28 mmol) en tolueno (20 ml) en un vial de microondas se añadió 2-(benciloxi)piridin-3-amina (0,72 g, 3,61 mmol), seguido de NaOtBu (0,63 g, 6,56 mmol) a TA, después la mezcla se desgasificó con Ar durante 30 min. Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,15 g, 0,16 mmol) y RuPhos (0,15 g, 0,32 mmol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C con irradiación con microondas durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,32 g de 4-(4-((2-(benciloxi)piridin-3-il)amino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. $m/z = 469,2 (M+1)^+$.

50 Etapa 2: Trifluoroacetato de N-(2-(benciloxi)piridin-3-il)-4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

A una solución de 4-(4-((2-(benciloxi)piridin-3-il)amino)-1,2,5-tiadiazol-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 1,49 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota TFA (2 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante 18 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con pentano, produciendo 0,60 g de trifluoroacetato de N-(2-(benciloxi)piridin-3-il)-4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina. $m/z = 369,2 (M+1)^+$.

60 Etapa 3: Clorhidrato de (S)-N-(2-(benciloxi)piridin-3-il)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

Se preparó usando el procedimiento general A1 a partir de trifluoroacetato de N-(2-(benciloxi)piridin-3-il)-4-(piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina (0,10 g, 0,21 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (75 mg, 0,33 mmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol) en ACN (2 ml), produciendo 61 mg de clorhidrato de (S)-N-(2-(benciloxi)piridin-3-il)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina después de la conversión de la base libre en la sal de HCl. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,05-4,09 (10H, m), 4,10-4,23 (1H, m), 4,25-4,36 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,25-5,44 (1H, s a), 6,32 (1H, t), 6,86-6,94 (4H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,27-7,40 (5H,

m), 8,17 (1H, s), 8,26-8,33 (1H, m), 13,75 (1H, s a).

Ejemplo 38: (S)-1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

5 Etapa 1: 3-Metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Un matraz se cargó con 2-hidrazinopiridina (2,0 g, 18,33 mmol) y EtOH (16 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 3-aminocrotononitrilo (1,505 g, 18,33 mmol) y AcOH (2,1 ml, 36,7 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA y se añadió agua (20 ml). La mezcla se basificó usando NaOH 5 M. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua. El producto se secó en un horno de vacío a 30 °C para dar 2,92 g de 3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina en forma de sólidos de color amarillento. CL-EM (EN+) [M+1]: 175,4.

Etapa 2: 1-Bencil-4-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

15 Un matraz se cargó con 3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (0,5 g, 2,87 mmol), *N*-bencil-2-cloro-*N*-(2-cloroetil)etanamina (1,0 g, 4,31 mmol) y DMF seca (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió con un baño de agua fría y se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,459 g, 11,48 mmol), después se dejó calentar a TA. La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h, después se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, después se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml).
20 Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 0-3 %/EtOAc para dar 0,407 g de 1-bencil-4-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM (EN+) [M+1]: 334,6.

Etapa 3: 1-(3-Metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

25 Un matraz se cargó con 1-bencil-4-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina (0,472 g, 1,42 mmol) y EtOH (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió con un baño de agua fría y se añadió HCl conc. (0,349 ml, 4,25 mmol). La atmósfera de aire se retiró con un flujo de nitrógeno y se añadió Pd al 10 %/C (0,151 g, 0,142 mmol), seguido de ácido fórmico (0,534 ml, 14,16 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h, después se calentó a 70 °C durante 2 h. Se añadieron otro lote de Pd al 10 %/C (0,151 g, 0,142 mmol), seguido de formiato amónico (0,893 g, 14,16 mmol). Después, la mezcla se calentó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de celite, seguido de lavados con EtOH. El filtrado se basificó mediante la adición de NaOH al 50 % hasta pH 10-11 y después se añadió agua (10 ml) para disolver de nuevo los sólidos formados. La mezcla se agitó durante 1 h y la mayoría de los disolventes se evaporaron. La fase acuosa residual se extrajo con IPA al 20 %/EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad para dar 0,266 g de 1-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de sólidos. El producto se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM (EN+) [M+1]: 244,5.

Etapa 4: (S)-1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

40 Un matraz se cargó con 1-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina (0,250 g, 1,03 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,259 g, 1,13 mmol), Na₂CO₃ (0,163 g, 1,54 mmol) y DMF (5 ml). La mezcla se calentó a 110-120 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a TA, después se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó con cromatografía de fase inversa (C18) usando una solución de MeCN al 10-100 %/HCO₂H al 0,5 %, seguido de otra purificación (C18) con una solución de MeCN al 10-100 %/NH₄OH al 0,1 % para dar 0,194 g de (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un polvo de color blanco.
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,29 (3H, s), 2,56-2,66 (3H, m), 2,66-2,79 (3H, m), 2,91-3,05 (4H, m), 4,00 (1H, dd), 4,23-4,36 (2H, m), 5,70 (1H, s), 6,77-6,93 (4H, m), 7,17 (1H, ddd), 7,76 (1H, ddd), 7,85 (1H, dt), 8,54 (1H, ddd).
50

Ejemplo 39: (S)-1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina

55 Etapa 1: 1-(6-Metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-amina

Un matraz se cargó con 2-hidrazinil-6-metoxipiridina (1,1 g, 7,90 mmol, preparada de acuerdo con Biorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 2316-2319), 3-aminocrotononitrilo (0,649 g, 7,90 mmol) y MeOH (14 ml). A esto se le añadió AcOH (2 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA y se evaporó casi a sequedad. El residuo se repartió entre una solución sat. de NaHCO₃ (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad para dar 1,525 g de 1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-amina en forma de sólidos. El producto se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM (EN+) [M+1]: 205,5.

65 Etapa 2: 1-Bencil-4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina

Un matraz se cargó con 1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-amina (0,486 g, 2,38 mmol), *N*-bencil-2-cloro-*N*-(2-cloroetil)etanamina (0,884 g, 3,81 mmol) y DMF seca (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió con un baño de agua fría y se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,381 g, 9,52 mmol), después se dejó calentar a TA. La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, después se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA, después se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 10-100 %/heptanos para dar 0,380 g de 1-bencil-4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM (EN+) [M+1]: 364,1.

Etapa 3: 1-(1-(6-Metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina

Un matraz se cargó con 1-bencil-4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina (0,370 g, 1,02 mmol), formiato amónico (0,642 g, 10,18 mmol), ácido fórmico (0,384 ml, 10,18 mmol) y EtOH (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A esto se le añadió Pd al 10 %/C (0,108 g, 0,102 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se enjuagó con nitrógeno y se filtró a través de celite, seguido de lavados con EtOH (10 ml). El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con una solución ac. sat. de Na₂CO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad para dar 0,270 g de 1-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM (EN+) [M+1]: 274,4.

Etapa 4: (S)-1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina

Un matraz se cargó con 1-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina (0,244 g, 0,89 mmol), (*R*)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,259 g, 1,13 mmol), Na₂CO₃ (0,142 g, 1,34 mmol) y DMF (5 ml). La reacción se calentó a 110-120 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA y se añadió HCl 1 M (15 ml). Esta mezcla se lavó con MTBE (2 x 10 ml). La fase de MTBE se extrajo de nuevo con HCl 1 M (5 ml) y la fase orgánica se descartó. Las fases acuosas se basificaron con Na₂CO₃ y después se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó con cromatografía de fase inversa (C18) usando una solución de MeCN al 10-100 %/NH₄OH al 0,1 % para dar 0,234 g de (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de sólidos de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,28 (3H, s), 2,51-2,77 (6H, m), 2,93-3,07 (4H, m), 3,94-4,06 (4H, m), 4,23-4,36 (2H, m), 5,67 (1H, s), 6,65 (1H, d), 6,77-6,93 (4H, m), 7,28 (1H, d), 7,64 (1H, t).

Ejemplo 40: (S)-1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

Etapa 1: 2-Hidrazinil-6-metilpiridina, clorhidrato

Un recipiente para microondas se cargó con 6-cloro-2-picolina (1,71 ml, 15,68 mmol) e hidrato de hidrazina (9,76 ml, 157 mmol). La mezcla se calentó a 160 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a TA y después se enfrió con un baño de hielo. Los cristales de color blanco se filtraron y se secaron a alto vacío para dar 1,05 g de 2-hidrazinil-6-metilpiridina, clorhidrato, en forma de cristales de color blanco. CL-EM (EN+) [M+1]: 124,2.

Etapa 2: 3-Metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Un matraz se cargó con 2-hidrazinil-6-metilpiridina, HCl (0,85 g, 5,33 mmol), 3-aminocrotononitrilo (0,437 g, 5,33 mmol) y EtOH (6 ml). A esto se le añadió AcOH (0,61 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 5,5 h. La mezcla se enfrió a TA, algunos de los disolventes se evaporaron y después el residuo se diluyó con agua (40 ml). La mezcla se basificó mediante la adición de NaOH 5 M y se mezcló durante un rato. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua. El producto se secó en un horno de vacío a 30 °C para dar 0,90 g de 3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina en forma de sólidos de color parduzco. CL-EM (EN+) [M+1]: 189,3.

Etapa 3: 1-Bencil-4-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

Un matraz se cargó con 3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (0,875 g, 4,65 mmol), *N*-bencil-2-cloro-*N*-(2-cloroetil)etanamina (1,619 g, 6,97 mmol) y DMF seca (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió con un baño de agua fría y se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,744 g, 18,59 mmol), después se dejó calentar a TA. La reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, después se añadieron agua (60 ml) y EtOAc (60 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 30-100 %/heptanos para dar 0,795 g de 1-bencil-4-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM (EN+) [M+1]: 348,6.

Etapa 4: 1-(3-Metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

Un matraz se cargó con 1-bencil-4-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina (0,685 g, 1,971 mmol), formiato amónico (1,243 g, 19,71 mmol), ácido fórmico (0,74 ml, 19,71 mmol) y EtOH (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A esto se le añadió Pd al 10 %/C (0,210 g, 0,197 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se enjuagó con nitrógeno y se filtró a través de celite, seguido de lavados con EtOH (2 x 10 ml). El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con una solución ac. sat. de Na₂CO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad para dar 0,524 g de 1-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó como tal en la siguiente etapa. CL-EM (EN+) [M+1]: 258,5.

Etapa 5: (S)-1-((2,3-Dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina

Un matraz se cargó 1-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina (0,514 g, 1,997 mmol), (R)-2-(bromometil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina (0,503 g, 2,00 mmol), Na₂CO₃ (0,318 g, 3,00 mmol) y DMF (10 ml). La reacción se calentó a 110-120 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA y se añadió HCl 1 M (30 ml). La mezcla se lavó con MTBE (2 x 15 ml). La fase de MTBE se extrajo de nuevo con HCl 1 M (10 ml) y la fase orgánica se descartó. Las fases acuosas se basicaron con Na₂CO₃ y después se extrajeron con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó con cromatografía de fase inversa (C18) usando una solución de MeCN al 10-100 %/NH₄OH al 0,1 % para dar 0,234 g de (S)-1-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina en forma de un semisólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,28 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,57-2,77 (6H, m), 2,93-3,03 (4H, m), 4,00 (1H, dd), 4,25-4,34 (2H, m), 5,29 (1H, s), 5,68 (1H, s), 6,78-6,91 (4H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,58-7,69 (2H, m).

Como ya se ha mencionado anteriormente en el presente documento, los compuestos de fórmula I muestran propiedades farmacológicas interesantes, en concreto, muestran una selectividad mejorada para el subtipo de adrenoceptor alfa2C y/o una potencia mejorada. Dichas propiedades pueden demostrarse con los ensayos farmacológicos presentados a continuación.

EXPERIMENTO 1: Determinación de la actividad antagonista de alfa2A y alfa2C *in vitro*

Se usaron en este experimento células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de manera estable con receptores alfa2A o alfa2C humanos (Universidad de Turku, Finlandia) que se cotransfectaron con el vector de expresión pCEP-Gα16 (Molecular Devices, CA, Estados Unidos). Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %/aire 95 %. Las células se cultivaron en medio HAM F-12 complementado con FCS al 10 %, HEPES 25 mM, penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 µg/ml, geneticina 500 µg/ml e higromicina B 240 µg/ml. Las células se subcultivaron dos veces por semana con tripsina 0,25 % y EDTA 1 mM. La relación de subcultivo fue de 1:5-1:20. El medio de cultivo se cambió cada 2 o 3 días. Todos los reactivos de cultivo celular fueron de Gibco. El día antes del experimento, las células se sembraron en placas de fondo transparente de 384 pocillos, de pared negra, a una densidad de 10.000 células/pocillo.

Se retiró el medio de cultivo y las células se incubaron con los compuestos de prueba y el reactivo de ensayo FLIPR calcio 6 (Molecular Devices, CA, Estados Unidos) durante 2 h a 37 °C en la oscuridad. Los compuestos de prueba (concentraciones en células 100 pM - 10 µM) se disolvieron en Probenecid-Ringer que consiste en NaCl 150 mM, KCl 3 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 20 mM y probenecid 2,5 mM (pH 7,4 ajustado con NaOH 1,0 M). La osmolaridad se ajustó a 322 miliosmoles con el osmómetro Osmostat® OM-6020 (DIC Kyoto Daiichi Kagaku Co. Ltd, Japón). Los cambios en el calcio intracelular se supervisaron usando el sistema de exploración celular FLIPR Tetra de alto rendimiento (Molecular Devices, CA, Estados Unidos) y se presenta usando software ScreenWorks versión 4.0. Todos los experimentos se realizaron a 37 °C. Para mediciones de agonismo, los compuestos de prueba disueltos en Probenecid-Ringer se aplicaron mediante FLIPR Tetra en el punto temporal de 15 s. Para determinar el antagonismo, las células se estimularon con adrenalina o noradrenalina 100 nM y los compuestos de prueba se añadieron a las células 2 h antes del experimento con el reactivo de ensayo FLIPR calcio 6. Se determinó el valor de Cl₅₀ para un compuesto de prueba dado a partir de curvas de dosis y efecto, que varió de 0,01 nM a 10 µM. Normalmente, hubo cuatro repeticiones en cada concentración y seis niveles de dosis diferentes. Por ejemplo, si el número de placas de las que se obtuvieron resultados fue tres, por tanto, se midieron 72 (4 * 6 * 3) pocillos para construir una relación de dosis y efecto. Las muestras se excitaron a 485 nm y la emisión se detectó a 525 nm con un filtro de corte de 515 nm. Se usó en los cálculos el valor mínimo de fluorescencia restado del valor máximo para cada pocillo. Se usó el software ScreenWorks versión 4.0 para analizar los resultados. Se ajustaron los resultados de dosis y efecto del antagonista con la ecuación de Hill libre y se ajustaron los valores de Cl₅₀ con el software IDBS XE usando el modelo 200: $y = (A + (B / (1 + ((x/C)^D))))$, donde A es el máximo de la curva, B es el mínimo de la curva y C es igual al valor de CE₅₀. D es el factor de pendiente (Hill). Kb se calculó con la ecuación de Cheng-Prusoff $K_b = A / ((B/C)^D + 1)$, donde A es la Cl₅₀ del antagonista, B es la concentración de agonista y C es la CE₅₀ del agonista. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Actividad antagonista de alfa2A y alfa2C *in vitro*.

Compuesto	Alfa 2A		Alfa 2C	
	Adrenalina		Adrenalina	
	CI50 (nM)	Kb (nM)	CI50 (nM)	Kb (nM)
Compuesto del ejemplo 1	4,670	0,210	<0,010	<0,100
Compuesto del ejemplo 2	<0,1	<0,004	<0,010	<0,100
Compuesto del ejemplo 3	>10000	>449	91,880	912,280
Compuesto del ejemplo 4	10	217	0,010	0,130
Compuesto del ejemplo 5	4594	206	0,100	1,000
Compuesto del ejemplo 6	14,055	0,630	<0,010	<0,100
Compuesto del ejemplo 7	10,835	0,485	<0,010	<0,100
Compuesto del ejemplo 8	1966	88	<0,010	<0,100
Compuesto del ejemplo 9	>10000	>449	0,060	0,550
Compuesto del ejemplo 10	7806	350	0,113	1,137
Compuesto del ejemplo 11	6808	306	0,165	1,620
Compuesto del ejemplo 12	2678	120	0,210	2,130
Compuesto del ejemplo 13	960	43	0,300	2,930
Compuesto del ejemplo 14	8521	382	0,030	0,290
Compuesto del ejemplo 15	>10000	>449	0,170	1,640
Compuesto del ejemplo 16	>10000	>449	424,010	4209,860
Compuesto del ejemplo 17	>10000	>449	<0,010	<0,100
Compuesto del ejemplo 18	5192	233	3,030	30,070
Compuesto del ejemplo 19	10224	459	<0,010	<0,100
Compuesto del ejemplo 20	9024	405	0,040	0,394
Compuesto del ejemplo 21	>10000	>449	0,040	0,380
Compuesto del ejemplo 22	>10000	>449	158,240	1571,100
Compuesto del ejemplo 23	>10000	>449	136,150	1351,740
Compuesto del ejemplo 24	8573	385	0,055	0,546
Compuesto del ejemplo 25	11454	514	2,860	28,410
Compuesto del ejemplo 26	>10000	>449	18,470	183,380
Compuesto del ejemplo 27	>10000	>449	165,690	1645,090
Compuesto del ejemplo 28	>10000	>449	108,090	1073,170
Compuesto del ejemplo 29	>10000	>449	423,860	4208,300
Compuesto del ejemplo 30	>10000	>449	0,054	0,527
Compuesto del ejemplo 31	>10000	>449	0,170	1,660
Compuesto del ejemplo 32	0,520	0,020	<0,010	<0,100
Compuesto del ejemplo 33	>10000	>449	40,380	400,940
Compuesto del ejemplo 34	>10000	>449	0,090	0,920
Compuesto del ejemplo 35	6128	275	10,045	99,710
Compuesto del ejemplo 36	6647	298	13,554	134,554
Compuesto del ejemplo 37	>10000	>449	7,360	73,120
Compuesto del ejemplo 38	3323	149	0,230	2,280
Compuesto del ejemplo 39	1830	82	0,030	0,290
Compuesto del ejemplo 40	2232	100	0,260	2,570

Los efectos *in vivo* de los compuestos de fórmula I pueden demostrarse con las pruebas farmacológicas descritas en el documento WO 03/082866.

5

Los compuestos de fórmula I presentan actividad antagonista de alfa2C. La presente divulgación proporciona por tanto compuestos para su uso como medicamento. También se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento del trastorno, la o la enfermedad donde se indica que un antagonista de alfa2C es útil. Asimismo, se proporciona un método para el tratamiento del trastorno, la afección o la enfermedad donde se indica que un antagonista de alfa2C es útil. En dicho método, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite dicho tratamiento. También se proporciona el uso de los compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno, la afección o la enfermedad donde se indica que un antagonista de alfa2C es útil.

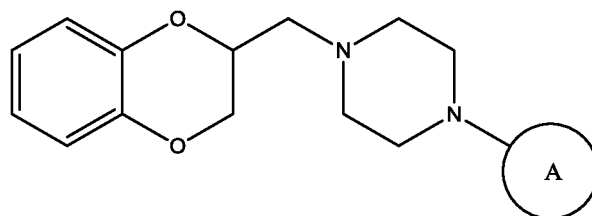
10

15 En una realización de la invención, el trastorno, la afección o la enfermedad mencionados anteriormente donde se

- indica que un antagonista de alfa_{2C} es útil es un trastorno mental propagado por estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, blefaroespasmos u otras distonías focales, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, una psicosis inducida por drogas, enfermedad de Huntington, un trastorno provocado por la fluctuación de los niveles de hormonas sexuales, trastorno de pánico, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve; por ejemplo, un trastorno mental propagado por estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo o enfermedad de Alzheimer; tal como un trastorno mental propagado por estrés, depresión o esquizofrenia.
- 5
- 10 Los ejemplos representativos de psicosis inducidas por drogas incluyen, pero sin limitación, psicosis provocada por el uso crónico de agentes dopaminérgicos.
- Los ejemplos representativos de trastornos provocados por la fluctuación de los niveles de hormonas sexuales incluyen, pero sin limitación, síndrome premenstrual y sofocos.
- 15
- Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar, por ejemplo, por vía entérica, tópica o parenteral mediante cualquier formulación farmacéutica útil para dicha administración y que comprenda al menos un compuesto activo de fórmula I en cantidades farmacéuticamente aceptables y eficaces junto con diluyentes, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. La fabricación de dichas formulaciones farmacéuticas es conocida en la técnica.
- 20
- La dosis terapéutica que se administrará a un sujeto que necesite el tratamiento variará dependiendo del compuesto que se administre, la especie, la edad y el sexo del sujeto que se trate, la afección particular que se trate, así como la vía y el método de administración, y es fácilmente determinada por una persona experta en la materia. En consecuencia, la dosis habitual para administración oral es de 10 ng/kg a 100 mg/kg al día y para administración parenteral de 1 ng/kg a 10 mg/kg para un mamífero adulto.
- 25
- Los compuestos de la presente divulgación se proporcionan al sujeto tal cual o en combinación con uno o más principios activos adicionales, cada uno en su propia composición o algunos o la totalidad de los principios activos combinados en una sola composición, y/o excipientes farmacéuticos adecuados. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen excipientes y adyuvantes de formulación usados convencionalmente, tales como cargas, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, disolventes, agentes formadores de gel, emulsionantes, estabilizantes, colorantes y/o conservantes.
- 30
- Los compuestos de la presente divulgación se formulan en formas de dosificación usando métodos de fabricación farmacéutica conocidos habitualmente. Las formas de dosificación pueden ser, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Dependiendo de la vía de administración y la forma galénica, la cantidad del principio activo en una formulación puede variar normalmente entre 0,01 % y 100 % en peso.
- 35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

5

en la que

10

A es un anillo heterocíclico insaturado de cinco miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente entre N, O y S, en el que dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o dicho anillo heterocíclico está sustituido con 1 sustituyente R₁, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con 2 sustituyentes R₁ y R₂, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con 3 sustituyentes R₁, R₂ y R₃, o dicho anillo heterocíclico está sustituido con 4 sustituyentes R₁, R₂, R₃ y R₄;

15

R₁ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, R₅R₆N-, R₅R₆N-(C=O)-, R₆(C=O)-R₅N-, heterociclilo, heterociclil-N- o fenil-N-, en el que dicho heterociclilo o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, seleccionándose cada uno independientemente entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), oxo o fenilalcoxi (C₁-C₆);

20

R₂ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆);

25

R₃ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆);

R₄ es alquilo (C₁-C₆);

R₅ es H o alquilo (C₁-C₆); y

R₆ es H o alquilo (C₁-C₆);

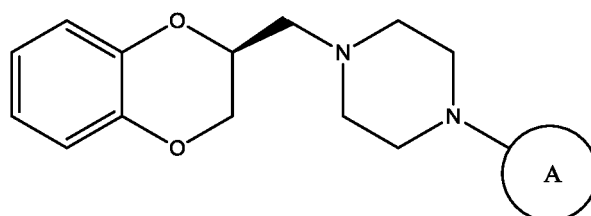
o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico condensado de 6 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos que son N;

30

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos;

con la condición de que A no sea 1,2,3-oxadiazol-3-ilo-3-ilo.

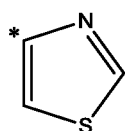
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula Ia,



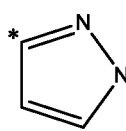
Ia

30

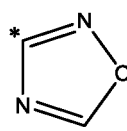
3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos



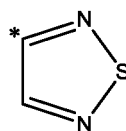
(1)



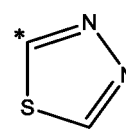
(2)



(3)

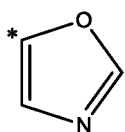


(4)

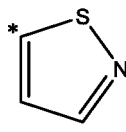


(5)

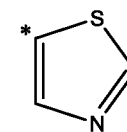
35



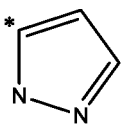
(6)



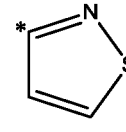
(7)



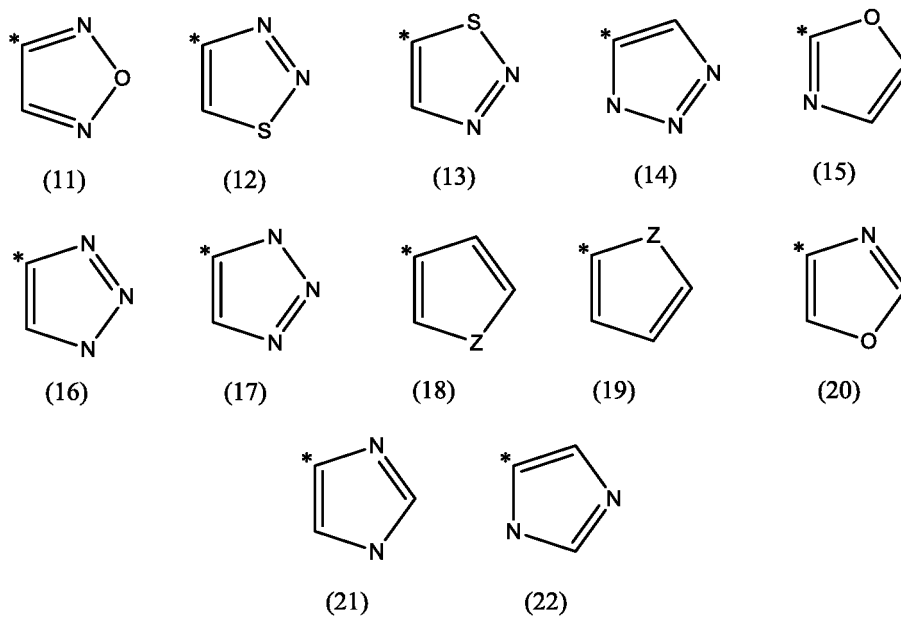
(8)



(9)



(10)

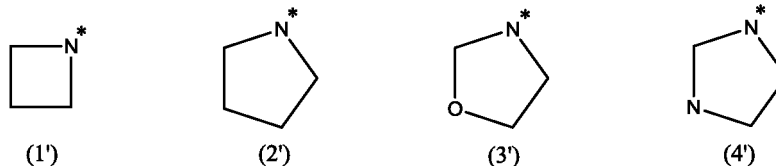


5

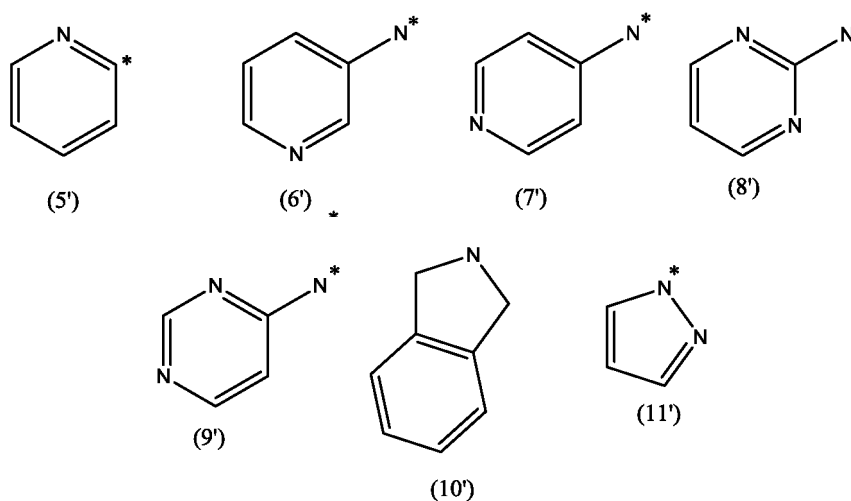
en los que
Z es N, O o S; y
el átomo marcado con * está enlazado al resto molecular precursor.

10

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, R₅R₆N-, R₅R₆N-(C=O)-, R₆(C=O)-R₅N-, fenil-N- o uno cualquiera de los siguientes grupos



15



20

en los que
el átomo marcado con * está enlazado al resto molecular precursor;
el grupo (1') a (11') está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), oxo o fenilalcoxi (C₁-C₆).

25

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el anillo A es uno cualquiera

de los siguientes grupos (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10), en los que el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10) está sin sustituir, o el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 1 sustituyente R₁, o el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 2 sustituyentes R₁ y R₂, o el grupo (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 3 sustituyentes R₁, R₂ y R₃;

5 R₁ es hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, R₅R₆N-(C=O)-, R₆(C=O)-R₅N-, o uno cualquiera de los grupos (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9') u (10'), en los que el grupo (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9') u (10'), está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), oxo o fenilalcoxi (C₁-C₆);

R₂ es alquilo (C₁-C₆);

10 R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₅ es H o alquilo (C₁-C₆); y

R₆ es H o alquilo (C₁-C₆);

o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico condensado de 6 miembros, que contiene 1 heteroátomo que es N.

15 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos (1), (2), (4), (7), (8), (9) o (10), en los que el grupo (1), (2), (4), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 1 sustituyente R₁, o el grupo (1), (2), (4), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 2 sustituyentes R₁ y R₂, o el grupo (1), (2), (4), (7), (8), (9) o (10) está sustituido con 3 sustituyentes R₁, R₂ y R₃;

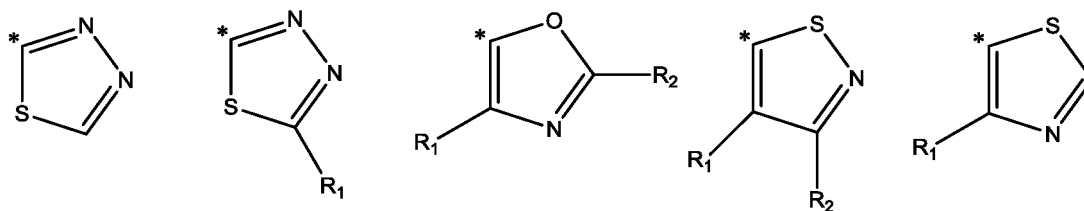
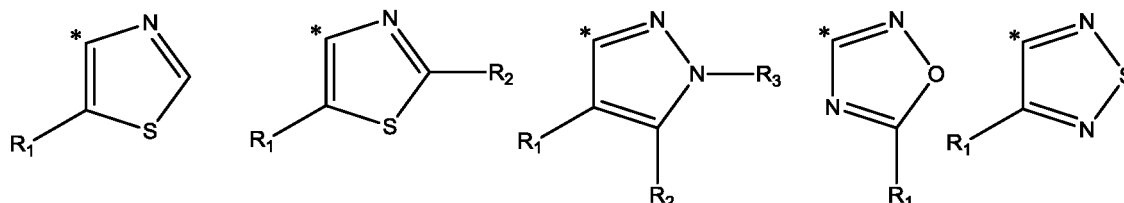
20 R₁ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), R₅R₆N-(C=O)-, o uno cualquiera de los grupos (2'), (4'), (5') u (9'), en los que el grupo (2'), (4'), (5') o (9') está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆) u oxo; R₂ es alquilo (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₅ es alquilo (C₁-C₆); y

25 R₆ es alquilo (C₁-C₆).

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos



R₁ es hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(C=O)-, CN, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, R₅R₆N-(C=O)-, R₆(C=O)-R₅N-, o uno cualquiera de los grupos (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9') u (10'), en los que el grupo (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (6'), (7'), (8'), (9') u (10'), está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), oxo o fenilalcoxi (C₁-C₆);

R₂ es alquilo (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆);

R₅ es H o alquilo (C₁-C₆); y

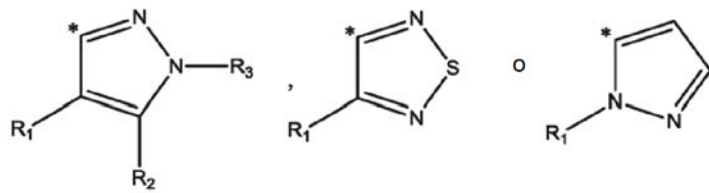
R₆ es H o alquilo (C₁-C₆);

o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, un anillo heterocíclico condensado de 6

40

miembros, que contiene 1 heteroátomo que es N.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos



5

R₁ es R₅R₆N-(C=O)- o uno cualquiera de los grupos (2'), (4'), (5') u (9'), en los que el grupo (2'), (4'), (5') o (9') está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, siendo cada uno independientemente alquilo (C₁-C₃) u oxo;

R₂ es alquilo (C₁-C₃);

10

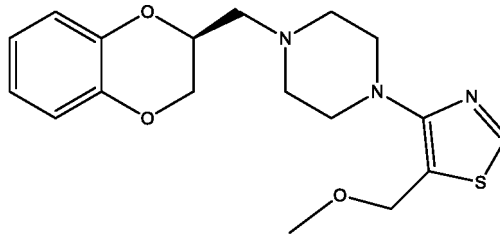
R₃ es alquilo (C₁-C₃);

R₅ es alquilo (C₁-C₃); y

R₆ es alquilo (C₁-C₃).

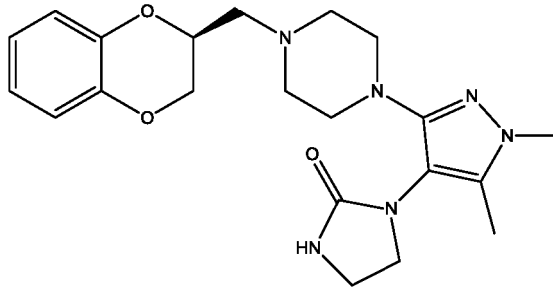
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-diona, (S)-2-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoindolin-1,3-diona, (S)-5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metiloxazol-4-carbonitrilo, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)azetidín-2-ona, (S)-3-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxazolidín-2-ona, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4,4-dimetilimidazolidín-2-ona, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4,4-trimetilimidazolidín-2-ona, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)tiazol, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazolidín-2-ona, (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina, (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(4-(metoximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperazina, 3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de (S)-etilo, (S)-2-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ol, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona, (S)-1-(3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-metilimidazolidín-2-ona, (S)-N-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamida, (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-2-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina, (S)-1-(5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona, 1-(4-(4-((S)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona, (S)-2-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol, (S)-3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol, (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)pirrolidin-2-ona, (S)-1-(5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazolidín-2-ona, (S)-3-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxazolidín-2-ona, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida, (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)-3-metilimidazolidín-2-ona, clorhidrato de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-metil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida, (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)imidazolidín-2-ona, (S)-1-(5-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-metilisotiazol-4-il)pirrolidin-2-ona, clorhidrato de (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metiltiazol-5-il)-3,3-di metil pirrolidin-2,5-diona, (S)-1-(4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il)etanona, (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetil-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida, clorhidrato de (S)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(piridin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina, clorhidrato de (S)-3-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)isotiazolo[4,5-b]piridina, clorhidrato de (S)-N-(2-(benciloxi)piridin-3-il)-4-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)piperazin-1-il)-1,2,5-tiadiazol-3-amina, (S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina, (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina o (S)-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-4-(3-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperazina.

55 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

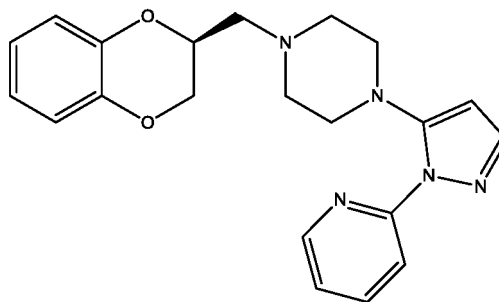
5 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

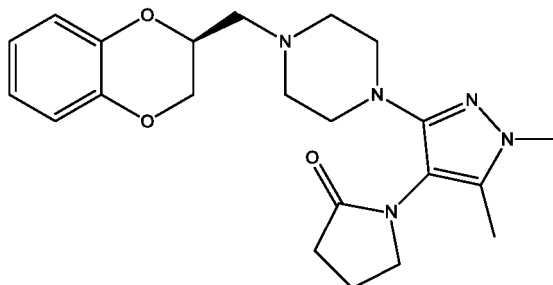
10

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

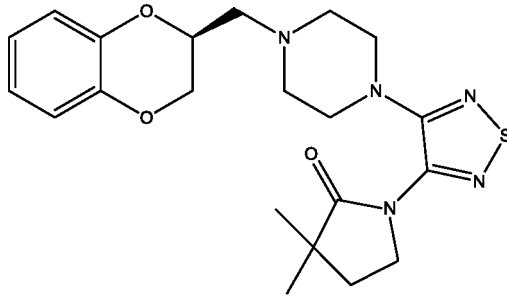
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



20

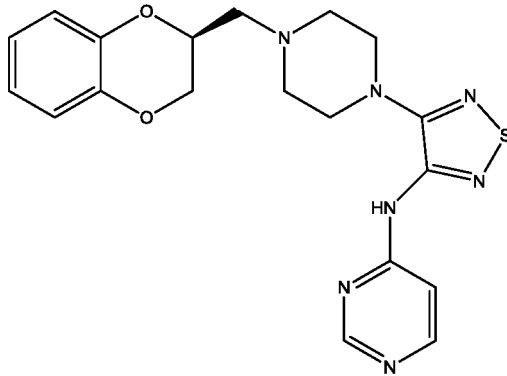
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

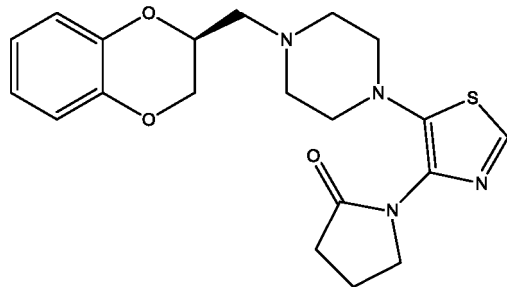
5 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

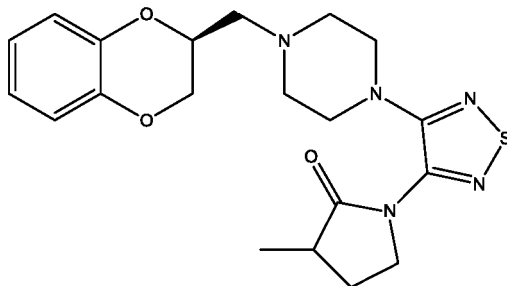
10

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

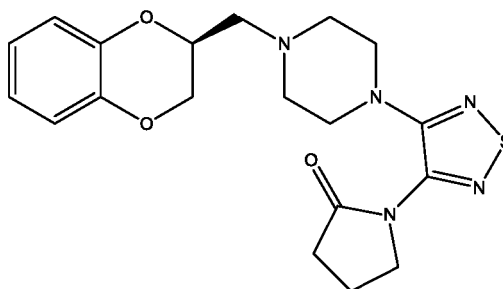
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



20

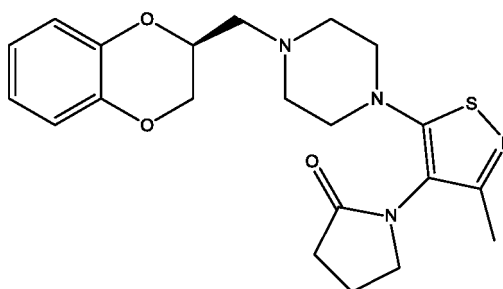
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



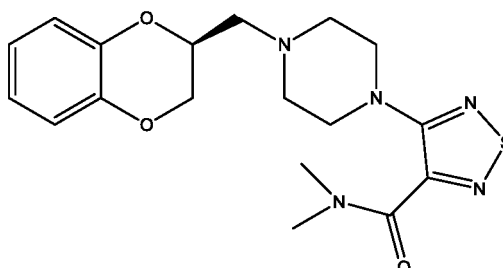
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso como medicamento.

20 22. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento de un trastorno, una afección o una enfermedad donde se indica que un antagonista de alfa2C es útil, en donde el trastorno, la afección o la enfermedad es un trastorno mental propagado por estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, blefaroespasma u otras distonías focales, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, una psicosis inducida por drogas, enfermedad de Huntington, un trastorno provocado por la fluctuación de los niveles de hormonas sexuales, trastorno de pánico, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve.

25 23. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 24. La composición farmacéutica según la reivindicación 23, en donde la composición comprende además al menos otro principio activo.