

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PARASITARIAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0001] La invención proporciona una clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades parasitarias, como la malaria.

Antecedentes

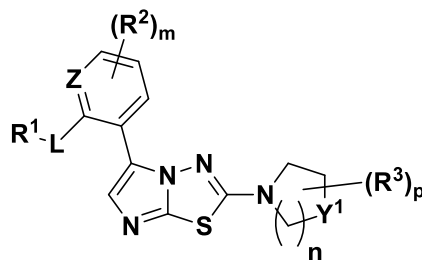
[0002] La malaria es una enfermedad infecciosa causada por cuatro parásitos protozoarios: Plasmodium falciparum; Plasmodium vivax; Plasmodium ovale; y Plasmodium malaria. Estos cuatro parásitos se transmiten a través de la picadura de un mosquito Anopheles hembra infectado. La malaria es un problema en muchas partes del mundo y durante las últimas décadas la carga de malaria ha aumentado constantemente. Se estima que entre 1 y 3 millones de personas mueren cada año a causa de malaria, en su mayoría niños menores de 5 años. Este aumento de la mortalidad por malaria se debe en parte al hecho de que Plasmodium falciparum, el parásito más letal del paludismo, ha adquirido resistencia contra casi todos los fármacos antimaláricos disponibles, a excepción de los derivados de la artemisinina.

[0003] Las Solicitudes de Patente Internacional WO 2012/020215 y WO 2012/020217 divulgan varios aminoimidazolotiadiazoles para su uso como inhibidores de proteína o lípido quinasas. Sin embargo, para el tratamiento de la malaria, existe la necesidad de terapias dirigidas que puedan ser selectivas (es decir, capaces de inhibir una determinada molécula diana de forma más selectiva en comparación con otras dianas moleculares, por ejemplo, proteína o lípido quinasas, por ejemplo según lo descrito en adelante), que puedan tener el beneficio de reducir los efectos secundarios y que también puedan gozar del beneficio de que la malaria se pueda tratar de forma selectiva.

[0004] En vista de lo precedente, persiste la necesidad de desarrollar nuevos compuestos como agentes antiparasitarios selectivos. La invención proporciona tales compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas sólidas de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos. La invención además proporciona métodos para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad parasitaria, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0005] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la Fórmula Ia:



Ia

en la cual:

L es respectiva e independientemente seleccionado entre NCH₃, O y S;

Z es respectiva e independientemente seleccionado entre N y CR²;

Y¹ es respectiva e independientemente seleccionado entre C(R³)₂; O, NR³ y S;

R¹ es respectiva e independientemente seleccionado entre alquilo -C₁₋₄; hidroxialquilo -C₁₋₄-, alcoxialquilo -C₁₋₄-, haloalquilo -C₁₋₄-, y -X¹-cicloalquilo C₃₋₆;

R² es respectiva e independientemente seleccionado entre -hidrógeno, alquilo -C₁₋₄-, alcoxi -C₁₋₄-, haloalquilo -C₁₋₄-, -halógeno, y un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde el anillo carbocíclico o heterocíclico de R² es insustituido o sustituido con 1 o 2 alcoxi C₁₋₄; o

R¹ y un R² junto con los átomos a través de los cuales R¹ y R² están conectados forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O;

R³ es respectiva e independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, amino, -X¹-R^{3a}, -NH-X¹-R^{3a}, alquilo -C₁₋₄ hidroxil sustituido; alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₄ sustituido; hidroxil, oxo, halo, -X¹-CO₂H, -X¹-CO₂NH₂, -X¹-SO₂alquilo C₁₋₄-, -X¹-SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂-, -X¹-cicloalquilo C₃₋₆;

R^{3a} es respectiva e independientemente seleccionado entre amino, -CO-alquilo -C₁₋₄-, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, NR₃₀, S(O)₀₋₂ y O, en donde el anillo heterocíclico de R^{3a} es insustituido o sustituido con 1 o 2 hidroxil o amino; o

dos R³ cualesquiera junto con los átomos a través de los cuales los R³ están conectados forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, NR⁴, S(O)₀₋₂ y O; en donde el cicloalquilo C₃₋₆ de R³ es insustituido o sustituido con 1 a 4 R⁴ independientemente

seleccionados entre alquilo C₁₋₄, amino, aminoalquilo -C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, -X¹CO₂R^{4a}, -X¹COR^{4a}, -X¹C(O)NR^{4a}R^{4b}, -X¹-cicloalquilo-R^{4a},

R^{4a} y R^{4b} son respectiva e independientemente seleccionados entre hidrógeno, amino, y alquilo -C₁₋₄ amino sustituido;

X¹ es respectiva e independientemente seleccionado entre un enlace y alquilenos C₁₋₄;

n es respectiva e independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2;

m es respectiva e independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, y 3;

p es respectiva e independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; o

isómeros individuales y mezcla de isómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0006] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una forma sólida del compuesto 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol, y sales del mismo.

[0007] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto seleccionado de la Fórmula Ia, isómeros individuales y mezcla de isómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formas sólidas del mismo en una mezcla con uno o más excipientes aceptables.

[0008] En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un animal en el que un compuesto de la invención puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad causada por un parásito (tal como, por ejemplo, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malaria, Trypanosoma cruzi o un parásito del género Leishmania tal como, por ejemplo, Leishmania donovani) en tanto el método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de la Fórmula Ia, isómeros individuales o una mezcla de isómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado entre las Fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii o Ij o un compuesto de los Ejemplos en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad causada por un parásito en un animal. La enfermedad puede ser malaria.

[0010] En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un proceso de preparación de compuestos seleccionados de la Fórmula Ia, derivados profármacos, isómeros individuales o una mezcla de isómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0011] Otros aspectos de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción más detallada del invento y las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0012] La Figura 1 proporciona el patrón de difracción de rayos X para la forma cristalina A de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico.

[0013] La Figura 2 proporciona el gráfico del termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina A de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico.

[0014] La Figura 3 proporciona el gráfico del termograma TGA de la forma cristalina A de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico.

[0015] La Figura 4 proporciona una fotografía de un microscopio electrónico de barrido (SEM) de la forma cristalina A de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico.

[0016] La Figura 5 proporciona el patrón de difracción de rayos X para la forma cristalina B de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico.

[0017] La Figura 6 proporciona el gráfico del termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina B de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico.

[0018] La Figura 7 proporciona el gráfico del termograma TGA de la forma cristalina B de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico.

[0019] La Figura 8 proporciona una fotografía de un microscopio electrónico de barrido (SEM) de la forma cristalina B de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

[0020] De acuerdo con la presente, el término “alquilo C₁₋₆” hace referencia a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que comprende únicamente átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, y que está unida al resto de la molécula por un enlace simple. El término “alquilo C₁₋₄” debe interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo y 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo).

[0021] De acuerdo con la presente, el término “alcoxi C₁₋₆” hace referencia a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₆ según se ha definido en general precedentemente. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₆ incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, y hexoxi.

[0022] De acuerdo con la presente, el término “alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆” hace referencia a un radical de la fórmula -R_a-O-R_a donde cada R_a es independientemente un radical alquilo C₁₋₆ según se ha definido precedentemente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier átomo de carbono en cualquier radical alquilo. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ incluyen, entre otros, metoxi-metilo, metoxi-etilo, etoxi-etilo, 1-etoxi-propilo y 2-metoxi-butilo.

[0023] De acuerdo con la presente, el término “hidroxialquilo C₁₋₆” hace referencia a un radical alquilo C₁₋₆ según se ha definido precedentemente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical alquilo C₁₋₆ es reemplazado por OH. Los ejemplos de hidroxialquilo C₁₋₆ incluyen, entre otros, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo y 5-hidroxipentilo.

[0024] De acuerdo con la presente, el término “aminoalquilo C₁₋₆” hace referencia a un radical alquilo C₁₋₆ según se ha definido precedentemente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ es reemplazado por un grupo amino primario. Los ejemplos representativos de aminoalquilo C₁₋₆ incluyen, entre otros, aminometilo, 2-amino-etilo, 2-amino-propilo, 3-amino-propilo, 3-amino-pentilo y 5-amino-pentilo.

[0025] De acuerdo con la presente, el término “alquilamino C₁₋₄” hace referencia a un radical de la fórmula -NH-R_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ según se ha definido precedentemente.

[0026] De acuerdo con la presente, el término “cicloalquilo C₃₋₈ alquilo C₀₋₆” hace referencia a un radical hidrocarburo saturado monocíclico estable que consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene entre tres y ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple o mediante un radical alquilo C₁₋₆ según se ha definido precedentemente. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₈ alquilo C₀₋₆ incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclopropil-metilo, ciclobutilo, ciclobutil-etilo, ciclopentilo, ciclopentil-propilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[0027] “Heterocíclico”, “heterociclilo” o “heterocicloalquilo” significa cicloalquilo, según lo definido en la presente solicitud, con la condición que uno o más de los carbonos del anillo indicados, son reemplazados por un resto seleccionado entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros de acuerdo con la presente solicitud para describir los compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilo, etc.

[0028] “Halógeno” hace referencia a bromo, cloro, fluoro o yodo.

[0029] De acuerdo con la presente, el término “halógeno alquilo C₁₋₆” hace referencia un radical alquilo C₁₋₆, según se ha definido precedentemente, sustituido por uno o más radicales halógeno, según se ha definido precedentemente. Los ejemplos de halógeno alquilo C₁₋₆ incluyen, entre otros, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-dibromopropan-2-ilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,4,4-trifluorobutan-2-ilo.

[0030] De acuerdo con la presente, el término “heterociclilo” o “heterocíclico” hace referencia a un radical de anillo monocíclico no aromático de 4-, 5-, 6- o 7- miembros estable que comprende 1, 2, o 3, heteroátomos individualmente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heterociclilo puede estar unido mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, entre otros, azetidino, oxetano, pirrolino, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotieno, piperidilo, piperazino, tetrahidropirano, morfolino o perhidroazepino.

[0031] De acuerdo con la presente, el término “heterociclil alquilo C₀₋₆” hace referencia a un anillo heterocíclico según se ha definido precedentemente que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple o mediante un radical alquilo C₁₋₆ según se ha definido precedentemente.

[0032] De acuerdo con la presente, el término “composición farmacéutica” hace referencia a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral o parenteral.

[0033] De acuerdo con la presente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sustancia útil en la preparación o uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tamponantes, emulsionantes, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes adecuados y combinaciones de los mismos, tal como lo advertirán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

[0034] De acuerdo con la presente, el término “sujeto” hace referencia a los primates (*por ejemplo*, humanos, hombres o mujeres), perros, conejos, cobayos, cerdos, ratas y ratones. En determinadas formas de realización, el sujeto es un primate. En aún otras formas de realización, el sujeto es un ser humano.

[0035] De acuerdo con la presente, el término “inhibir”, “inhibiendo” o “inhibición” hace referencia a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma o trastorno, o enfermedad, o a una disminución significativa de la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

[0036] De acuerdo con la presente, el término “tratar”, “tratando” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno hace referencia a aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma); o aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles para el paciente.

[0037] De acuerdo con la presente, el término “prevenir”, “previniendo” o “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno hace referencia al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o a retrasar la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno.

[0038] De acuerdo con la presente, un sujeto “necesita” un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

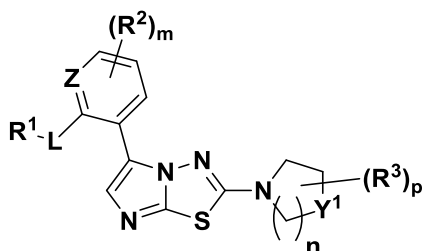
[0039] De acuerdo con la presente, los artículos “uno”, “el” y sus variantes usados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse como abarcativos de las formas singular y plural salvo que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente.

[0040] Todos los métodos descritos en la presente pueden ser ejecutados en cualquier orden adecuado salvo indicación en contrario o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o terminología ejemplificativa (*por ejemplo* “tal como”) tiene por objeto meramente ilustrar la invención y no impone una limitación al alcance de la protección solicitada.

Descripción de las Formas de Realización

[0041] La invención proporciona una nueva clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con un parásito. En particular, los compuestos pueden usarse para tratar la malaria.

[0042] En una forma de realización, con referencia a los compuestos de la Fórmula Ia:



Ia

- L es respectiva e independientemente seleccionado entre NCH₃, O y S;
Z es respectiva e independientemente seleccionado entre N y CR²;
Y¹ es respectiva e independientemente seleccionado entre C(R³)₂; O, NR³ y S;

R^1 es respectiva e independientemente seleccionado entre alquilo -C₁₋₄; hidroxialquilo -C₁₋₄-, alcoxialquilo -C₁₋₄-, haloalquilo -C₁₋₄-, y -X¹-cicloalquilo C₃₋₆;

R^2 es respectiva e independientemente seleccionado entre -hidrógeno, alquilo -C₁₋₄, alcoxi -C₁₋₄, haloalquilo -C₁₋₄-, -halógeno, y un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde el anillo carbocíclico o heterocíclico de R^2 es insustituido o sustituido con 1 o 2 alcoxi C₁₋₄; o

R^1 y un R^2 junto con los átomos a través de los cuales R^1 y R^2 están conectados forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O;

R^3 es respectiva e independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, amino, -X¹- R^{3a} , -NH-X¹- R^{3a} , alquilo -C₁₋₄ hidroxil sustituido; alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₄ sustituido; hidroxil, oxo, halo, -X¹-CO₂H, -X¹-CO₂NH₂, -X¹-SO₂alquilo C₁₋₄, -X¹-SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -X¹-cicloalquilo C₃₋₆;

R^{3a} es respectiva e independientemente seleccionado entre amino, -CO-alquilo -C₁₋₄, y un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, NR₃₀, S(O)₀₋₂ y O, en donde el anillo heterocíclico de R^{3a} es insustituido o sustituido con 1 o 2 hidroxil o amino; o

dos R^3 cualesquiera junto con los átomos a través de los cuales los R^3 están conectados forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, NR⁴, S(O)₀₋₂ y O; en donde el cicloalquilo C₃₋₆ de R^3 es insustituido o sustituido con 1 a 4 R^4 independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₄, amino, aminoalquilo -C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, -X¹CO₂R^{4a}, -X¹COR^{4a}, -X¹C(O)NR^{4a}R^{4b}, -X¹-cicloalquilo-R^{4a},

R^{4a} y R^{4b} son respectiva e independientemente seleccionados entre hidrógeno, amino, y alquilo -C₁₋₄ amino sustituido;

X¹ es respectiva e independientemente seleccionado entre un enlace y alquilenil C₁₋₄;

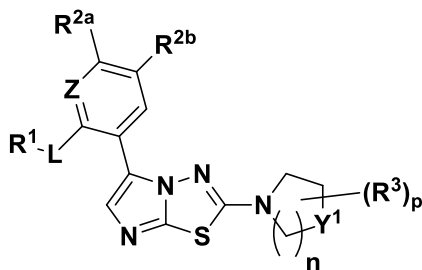
n es respectiva e independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2;

m es respectiva e independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, y 3;

p es respectiva e independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0043] En otra forma de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ib:



Ib

en donde:

R^{2a} y R^{2b} es respectiva e independientemente seleccionado entre -hidrógeno, alquilo - C_{1-4} , alcoxi - C_{1-4} , haloalquilo - C_{1-4} -, -halógeno, y un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde el anillo carbocíclico o heterocíclico de R^2 es insustituido o sustituido con 1 o 2 alcoxi C_{1-4} .

[0044] En otra forma de realización, L es O. En otra forma de realización, L es NCH_3 . En otra forma de realización, L es S;

[0045] En otra forma de realización, Z es N. En otra forma de realización, Z es CR^2 .

[0046] En otra forma de realización, Y^1 es $C(R^3)_2$. En otra forma de realización, Y^1 es O. En otra forma de realización, Y^1 es NR^3 . En otra forma de realización, Y^1 es S.

[0047] En otra forma de realización, R^1 es alquilo - C_{1-4} . En otra forma de realización, R^1 es hidroxialquilo - C_{1-4} -. En otra forma de realización, R^1 es alcoxialquilo - C_{1-4} -. En otra forma de realización, R^1 es haloalquilo - C_{1-4} -. En otra forma de realización, R^1 es - X^1 -cicloalquilo C_{3-6} .

[0048] En otra forma de realización, R^2 es -hidrógeno. En otra forma de realización, R^2 es alquilo - C_{1-4} . En otra forma de realización, R^2 es alcoxi - C_{1-4} . En otra forma de realización, R^2 es haloalquilo - C_{1-4} -. En otra forma de realización, R^2 es -halógeno. En otra forma de realización, R^2 es un anillo carbocíclico de 3-6 miembros saturado. En otra forma de realización, R^2 es un anillo heterocíclico que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O. En otra forma de realización, R^2 es un anillo carbocíclico o heterocíclico de R^2 insustituido. En otra forma de realización, R^2 es sustituido con 1 o 2 alcoxi C_{1-4} .

[0049] En otra forma de realización, R^1 y un R^2 junto con los átomos a través de los cuales R^1 y R^2 están conectados forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O.

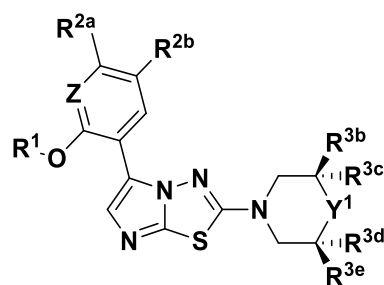
[0050] En otra forma de realización, X^1 es un enlace. En otra forma de realización, X^1 es alquileno C_{1-4} .

[0051] En otra forma de realización, n es 0. En otra forma de realización, n es 1. En otra forma de realización, n es 2.

[0052] En otra forma de realización, m es 0. En otra forma de realización, m es 1. En otra forma de realización, m es 2. En otra forma de realización, m es 3.

[0053] En otra forma de realización, p es 0. En otra forma de realización, p es 1. En otra forma de realización, p es 2. En otra forma de realización, p es 3. En otra forma de realización, p es 4.

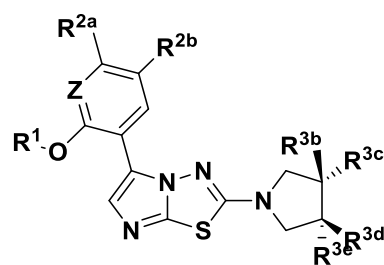
[0054] En otra forma de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ic:



Ic

R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} y R^{3e} es respectiva e independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , amino, $-X^1-R^{3a}$, $-NH-X^1-R^{3a}$, alquilo $-C_{1-4}$ hidroxil sustituido; alquilo C_{1-4} alcoxi C_{1-4} sustituido; hidroxil, oxo, halo, $-X^1-CO_2H$, $-X^1-CO_2NH_2$, $-X^1-SO_2$ alquilo C_{1-4} , $-X^1-SO_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, y $-X^1$ -cicloalquilo C_{3-6} .

[0055] En otra forma de realización, el compuesto tiene la Fórmula Id:

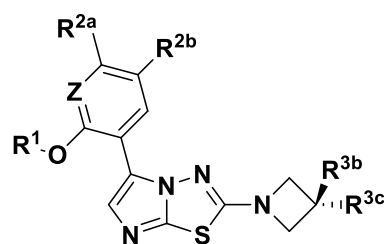


Id

en donde:

[0056] R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} y R^{3e} es respectiva e independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , amino, $-X^1-R^{3a}$, $-NH-X^1-R^{3a}$, alquilo $-C_{1-4}$ hidroxil sustituido; alquilo C_{1-4} alcoxi C_{1-4} sustituido; hidroxil, oxo, halo, $-X^1-CO_2H$, $-X^1-CO_2NH_2$, $-X^1-SO_2$ alquilo C_{1-4} , $-X^1-SO_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, y $-X^1$ -cicloalquilo C_{3-6} .

[0057] En otra forma de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ie:

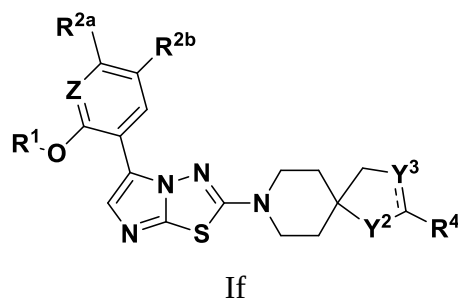


Ie

en donde:

R^{3b} , y R^{3c} , es respectiva e independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , amino, $-X^1-R^{3a}$, $-NH-X^1-R^{3a}$, alquilo $-C_{1-4}$ hidroxil sustituido; alquilo C_{1-4} alcoxi C_{1-4} sustituido; hidroxil, oxo, halo, $-X^1-CO_2H$, $-X^1-CO_2NH_2$, $-X^1-SO_2$ alquilo C_{1-4} , $-X^1-SO_2N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, y $-X^1$ -cicloalquilo C_{3-6} .

[0058] En otra forma de realización, el compuesto tiene la Fórmula If:



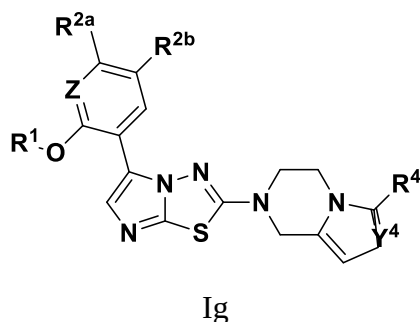
en donde:

Y^2 es respectiva e independientemente seleccionado entre $C(R^4)_2$; O, NR^4 y S;

Y^3 es respectiva e independientemente seleccionado entre $C(R^4)_2$; O, NR^4 y S; y

la línea discontinua indica que el enlace es un enlace simple o doble.

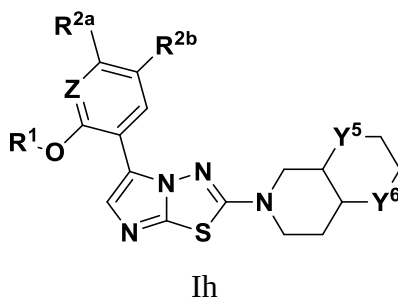
[0059] En otra forma de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ig:



en donde:

Y^4 es respectiva e independientemente seleccionado entre $C(R^4)_2$; O, NR^4 y S.

[0060] En otra forma de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ih:



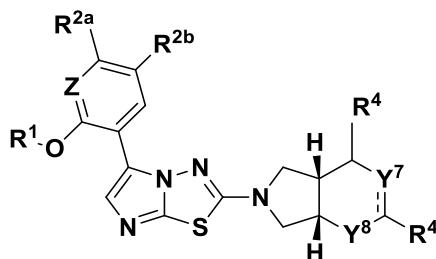
en donde:

Y^5 es respectiva e independientemente seleccionado entre $C(R^4)_2$; O, NR^4 y S; y

Y^6 es respectiva e independientemente seleccionado entre $C(R^4)_2$; O, NR^4 y S.

En otra forma de realización, m es 0. En otra forma de realización, m es 1. En otra forma de realización, m es 2. En otra forma de realización, m es 3.

En otra forma de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ii:



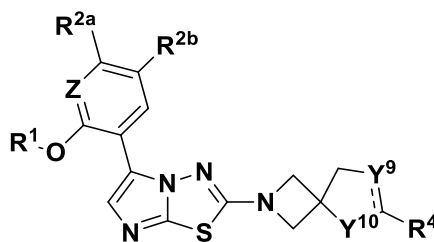
Ii

en donde:

Y⁷ es respectiva e independientemente seleccionado entre C(R⁴)₂; O, NR⁴ y S; y

Y⁸ es respectiva e independientemente seleccionado entre C(R⁴)₂; O, NR⁴ y S.

En otra forma de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ij:



Ij

en donde:

Y⁹ es respectiva e independientemente seleccionado entre C(R⁴)₂; O, NR⁴ y S; y

Y¹⁰ es respectiva e independientemente seleccionado entre C(R⁴)₂; O, NR⁴ y S.

[0061] En otra forma de realización, Y¹ es C(OH)CH₂NH₂.

[0062] En otra forma de realización, R³ es hidrógeno. En otra forma de realización, R³ es alquilo C₁₋₄. En otra forma de realización, R³ es amino. En otra forma de realización, R³ es -X¹-R^{3a}. En otra forma de realización, R³ es -NH-X¹-R^{3a}. En otra forma de realización, R³ es alquilo -C₁₋₄ hidroxil sustituido. En otra forma de realización, R³ es alquilo C₁₋₄ alcoxi C₁₋₄ sustituido. En otra forma de realización, R³ es hidroxil. En otra forma de realización, R³ es oxo. En otra forma de realización, R³ es halógeno. En otra forma de realización, R³ es -X¹-CO₂H. En otra forma de realización, R³ es -X¹-CO₂NH₂. En otra forma de realización, R³ es -X¹-SO₂alquilo C₁₋₄. En otra forma de realización, R³ es -X¹-SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂. En otra forma de realización, R³ es -X¹-cicloalquilo C₃₋₆.

[0063] En otra forma de realización, dos R³ cualesquiera junto con los átomos a través de los cuales los R³ están conectados forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, NR⁴, S(O)₀₋₂ y O. En otra forma de realización, el cicloalquilo C₃₋₆ de R³ es insustituido. En otra forma de realización, el cicloalquilo C₃₋₆ de R³ es sustituido con 1 a 4 R⁴.

independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₄, amino, aminoalquilo -C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, -X¹CO₂R^{4a}, -X¹COR^{4a}, -X¹C(O)NR^{4a}R^{4b}, y -X¹-cicloalquilo-R^{4a}.

[0064] En otra forma de realización, R^{3a} es amino. En otra forma de realización, R^{3a} es -CO-alquilo -C₁₋₄. En otra forma de realización, R^{3a} es un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, NR₃₀, S(O)₀₋₂ y O. En otra forma de realización, el anillo heterocíclico de R^{3a} es insustituido. En otra forma de realización, el anillo heterocíclico de R^{3a} es sustituido con 1 o 2 hidroxilo o amino.

[0065] En otra forma de realización, R^{4a} es hidrógeno. En otra forma de realización, R^{4a} es amino. En otra forma de realización, R^{4a} es alquilo -C₁₋₄ amino sustituido. En otra forma de realización, R^{4b} es hidrógeno. En otra forma de realización, R^{4b} es amino. En otra forma de realización, R^{4b} es alquilo -C₁₋₄ amino sustituido.

[0066] En una forma de realización adicional se proveen compuestos seleccionados de cualquiera de los Ejemplos 4-0 a 58-2: 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 3-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; (4-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperazin-2-il)metanol; (4-amino-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; (3S,5S)-5-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol; 3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)azetidin-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-5-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5-oxa-2,8-diazaespiro[3,5]nonano; 8-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-3-amina; 4-(aminometil)-1-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 9-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(3-cloro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-ciclopropil-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (3S,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol; (3R,4S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-3-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (R)-1-(1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)ciclopropan-1-amina; (4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-

il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoksi-3-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 2-(4-(5-(2-metoksi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperazin-2-il)etan-1-ol; 3-(aminometil)-1-(5-(2-metoksi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)azetidin-3-ol; (3S,4R)-3-fluoro-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-amina; (3R,4S)-3-fluoro-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-amina; (3S,4R)-4-amino-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; (4-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperazin-2-il)metanol; 8-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-3-amina; 8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-3-amina; 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoksi-4-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 3-(aminometil)-1-(5-(2-metoksi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-cloro-2-(2-metoxietoksi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (S)-3-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; (R)-3-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometoksi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(3-fluoro-2-metoksi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-(ciclopropilmetoksi)-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 8-(5-(2-metoksi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-3-amina; (4-amino-1-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-azaespiro[3,3]heptan-5-amina; (4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (S)-(3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)metanol; (R)-(3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)metanol; (3R,5R)-5-fluoro-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-amina; (3R,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol; (3S,4S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol; 1-(5-(2-metoksi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-metilpirrolidin-3-amina; 1-(5-(2-metoksi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-

il)-3-metilpirrolidin-3-amina; 1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-metilpirrolidin-3-amina; 2-((1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)amino)etan-1-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (3S,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; (3S,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (R)-(3-amino-1-(5-(2-etoxi-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)metanol; (S)-(3-amino-1-(5-(2-etoxi-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4,5-dimetilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (3S,4R)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (3R,4S)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 2-(4-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ol; 3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(2-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-3-metoxibenzonitrilo; 4-(aminometil)-1-(5-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (4-amino-1-(5-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 3-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)azetidin-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(3-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(3-metoxinaftalen-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (3S,4S)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (3R,4R)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (4aR,8aR)-6-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina; 1'-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-[1,3'-biazetidin]-3-ol; (4-amino-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)morfolino;

4-(aminometil)-1-(5-(2-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 3-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; 1-(1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)azetidín-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)tiomorfolino 1,1-dióxido; (4-amino-1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; (4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (4-amino-1-(5-(2-etoxi-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; N-((3aR,7aR)-2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-3aH-pirrólo[3,4-c]piridin-3a-il)acetamida; 2-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5-oxa-2,7-diazaespiro[3,4]oct-6-en-6-amina; 8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]dec-2-en-2-amina; 8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]dec-1-en-2-amina; 8-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]dec-2-en-2-amina; (3aS,5S,6S,7aR)-6-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol; (3aS,5S,6S,7aR)-6-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol; (3aS,5S,6S,7aR)-6-amino-2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol; (9-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-oxa-9-azaespiro[5,5]undecan-3-il)metanamina; (3-amino-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)azetidín-3-il)metanol; (3-fluoro-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-il)metanamina; (8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-2-il)metanamina; 2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-7-amina; (3S,4S)-8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina; 4-(aminometil)-1-(5-(2-(dimetilamino)-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(6-metil-2-(metiltio)piridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 3-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol; 8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina; 3-amino-1-(9-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1,4,9-triazaespiro[5,5]undecan-4-il)-3-metilbutan-1-ona; 5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)-2-(1,4,9-triazaespiro[5,5]undecan-9-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol; 5-(4-

fluoro-2-metoxifenil)-2-(1,4,9-triazaespiro[5,5]undecan-9-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol; 1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-amina; 7-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina; (1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)piperidin-4-il)metanol; (1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-((2-morfolinoetil)amino)piperidin-4-il)metanol; 4-((3-aminopropil)amino)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 6-(aminometil)-2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-ol; (S)-3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; (R)-3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; (S)-3-(aminometil)-1-(5-(2-metoksi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; (R)-3-(aminometil)-1-(5-(2-metoksi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; 3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol; (3S,4S)-4-amino-1-(5-(2-metoksi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol; (3R,4R)-4-amino-1-(5-(2-metoksi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol; (3R,4R)-4-amino-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol; (3S,4S)-4-amino-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol; (3R,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol; (3S,4S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol; (3R,4R)-4-amino-1-(5-(2-metoksi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol; (3S,4S)-4-amino-1-(5-(2-metoksi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol; (3S,4S)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol; (3R,4R)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol; (3R,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidina-4-carboxamida; N-((1-aminociclopropil)metil)-4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidina-4-carboxamida; N-(2-amino-2-metilpropil)-8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-tia-8-azaespiro[4,5]decano-4-carboxamida 1,1-dióxido; 2-(4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol; 2-(4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-(1-hidroxiciclobutil)-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; ((1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-((metilsulfonil)metil)piperidin-4-il)metanamina; 1-(4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-

metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)-N,N-dimetilmetanosulfonamida;
 ((3R,5S)-5-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol;
 (4S,4aR,7aS)-6-(5-(2-etoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina; (4S,4aR,7aS)-6-(5-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina;
 (4R,4aS,7aR)-6-(5-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina; (4S,4aR,7aS)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina; (4R,4aS,7aR)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina;
 (4S,4aR,7aS)-6-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina; (4R,4aS,7aR)-6-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina; ((4S,4aS,7aR)-6-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina;
 (4S,4aS,7aR)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina; (4R,4aR,7aS)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina; 4S,4aR,7aR)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina;
 (3aS,5R,7R,7aR)-7-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol; (3aR,4S,5S,7aS)-4-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol;
 (3aR,4S,5R,7aS)-4-amino-2-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol; (3aR,4S,5R,7aS)-4-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol; (3aR,4S,5R,7aS)-4-amino-2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol;
 (3aR,4R,7aS)-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-4-amina: 4-(aminometil)-1-(5-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-isopropoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (4-amino-1-(5-(2-etoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 3-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)azetidina-3-ol;
 (4-amino-1-(5-(4-(1,2-difluoroetil)-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-(2-hidroxietoxi)-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (4-amino-1-(5-(4-(1,2-difluoroetil)-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-(1,2-difluoroetil)-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-

1-(5-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-isopropil-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-4-isopropilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(1-metoxiciclopropil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (4-amino-1-(5-(2-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (4-amino-1-(5-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; (4-amino-1-(5-(2-(2,3-difluoropropoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol; 4-(aminometil)-1-(5-(2-(2,3-difluoropropoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-(5-(4-cloro-5-isopropil-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol; 4-amino-8-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-tia-8-azaespiro[4,5]decano 1,1-dióxido; 1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-amina; 2-(3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)propan-2-ol; 3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol; (3R,4r,5S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidina-3,5-diol; y ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-il)metanol.

Formas cristalinas del compuesto I

[0067] En un aspecto, la presente invención se refiere a la forma cristalina K' de 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (compuesto I) que tiene un patrón de difracción de rayos X con tres o más picos a valores 2θ seleccionados entre 5,3, 12,3, y $22,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$. En algunas formas de realización, la forma cristalina K' del compuesto I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con tres o más picos a valores 2θ seleccionados entre 5,3, 10,6, 12,3, 21,2, 22,5, y $23,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$. En algunas formas de realización, la forma cristalina K' se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, o 7 o más picos a valores 2θ seleccionados entre 5,3, 10,6, 12,3, 17,0, 17,3, 19,4, 20,3, 21,2, 22,5, 23,0, 24,8, 27,1, $32,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$. En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un método de preparación de una forma cristalina K' del compuesto I, que comprende evaporar una solución del compuesto I en aproximadamente 1:1 (v/v) n-butanol/diclorometano, para cristalizar el compuesto I como la forma cristalina K'.

[0068] En una forma de realización, se proporciona una forma cristalina K' del compuesto I en forma sustancialmente pura. Esta forma cristalina K' del compuesto I en forma sustancialmente pura puede utilizarse en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, formulaciones oftálmicas según lo descrito en la presente. En algunas formas de realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que incluyen el compuesto I en la forma cristalina K'. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona suspensiones oftálmicas del compuesto I, en donde por lo menos 10%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, o por lo menos 90% del compuesto I está presente como la forma cristalina K'.

[0069] En un aspecto, la presente invención se refiere a la forma cristalina M de 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (compuesto I) que tiene un patrón de difracción de rayos X con tres o más picos a valores 2θ seleccionados entre 11,1, 18,5, 19,1 $\pm$ 0,2 $^{\circ}2\theta$. En ciertas formas de realización, la forma cristalina M del compuesto I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con tres o más picos a valores 2θ seleccionados entre 11,1, 12,1, 18,5, 19,1, 20,1, 21,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}2\theta$. En algunas formas de realización, la forma cristalina M se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, o 7 o más picos a valores 2θ seleccionados entre 11,1, 12,1, 18,5, 19,1, 20,1, 21,4, 21,7, 22,2, 23,1, 26,4, 27,3, 29,7 $\pm$ 0,2 $^{\circ}2\theta$. En algunas formas de realización, la invención se refiere a un método de preparación de una forma cristalina M del compuesto I, que comprende hacer una suspensión del compuesto I en la forma cristalina B en acetona a temperatura ambiente durante por lo menos 24 horas, por lo menos 2 días, por lo menos 3 días, por lo menos 4 días, o por lo menos 5 días. Alternativamente, la forma cristalina M puede obtenerse haciendo una suspensión de la forma cristalina B del compuesto I en acetona, etanol, 1:1 etanol/agua, metanol o 1:1 metanol/agua a 50°C durante 2 semanas.

[0070] En una forma de realización, se proporciona una forma cristalina M del compuesto I en forma sustancialmente pura. Esta forma cristalina M del compuesto I en forma sustancialmente pura puede utilizarse en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, formulaciones oftálmicas según lo descrito en la presente. En algunas formas de realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que incluyen el compuesto I en la forma cristalina M. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona suspensiones oftálmicas del compuesto I, en donde por lo menos 10%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, o por lo menos 90% del compuesto I está presente como la forma cristalina M.

[0071] En un aspecto, la presente invención se refiere al Hidrato cristalino H_B de 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (compuesto I) que tiene un patrón de difracción de rayos X con tres o más picos a valores 2θ seleccionados entre 6,6, 12,2, 15,8 ± 0,2 °2θ. En ciertas formas de realización, el Hidrato cristalino H_B del compuesto I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con tres o más picos a valores 2θ seleccionados entre 6,6, 12,2, 14,6, 15,8, 16,1, 18,5, 20,9, 24,7 ± 0,2 °2θ. En algunas formas de realización, el Hidrato H_B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, o 7 o más picos a valores 2θ seleccionados entre 6,6, 11,7, 12,2, 14,6, 15,8, 16,1, 18,5, 19,7, 20,9, 24,7, 26,5, 27,7, 29,3 ± 0,2 °2θ. En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un método de preparación del hidrato cristalino H_B del compuesto I, que comprende hacer una suspensión del compuesto I en la forma cristalina B en una mezcla aproximadamente 1:1 de acetona y agua a temperatura ambiente durante por lo menos 5 días, por lo menos 6 días, o por lo menos 7 días, para proporcionar el compuesto I como el Hidrato cristalino H_B.

[0072] En una forma de realización, se proporciona un Hidrato H_B del compuesto I en forma sustancialmente pura. Este Hidrato H_B del compuesto I en forma sustancialmente pura puede utilizarse en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, formulaciones oftálmicas según lo descrito en la presente. En algunas formas de realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que incluyen el compuesto I como el Hidrato H_B. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona suspensiones oftálmicas del compuesto I, en donde por lo menos 10%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, o por lo menos 90% del compuesto I está presente como el Hidrato H_B.

[0073] En un aspecto, la presente invención se refiere a la forma cristalina Q de 4-(7-Hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (compuesto I) que tiene un patrón de difracción de rayos X con tres o más picos a valores 2θ seleccionados entre 11,2, 12,2, 19,1 ± 0,2 °2θ. En ciertas formas de realización, la forma cristalina Q del compuesto I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con tres o más picos a valores 2θ seleccionados entre 11,2, 12,2, 18,5, 19,1, 20,1, 22,0, 22,5, 23,3, 26,5 ± 0,2 °2θ. En algunas formas de realización, la forma cristalina A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, o 7 o más picos a valores 2θ seleccionados entre 11,2, 12,2, 17,7, 18,5, 19,1, 20,1, 22,0, 22,5, 23,3, 24,2, 24,6, 26,5, 28,5 ± 0,2 °2θ. En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un método de preparación de una forma cristalina Q del compuesto I de acuerdo con las reivindicaciones 10-11, que comprende hacer una suspensión del compuesto I en la forma cristalina B en aproximadamente 1:1 (v/v) n-butanol/diclorometano, para obtener el compuesto I como la forma cristalina Q.

[0074] En una forma de realización, se proporciona una forma cristalina Q del compuesto I en forma sustancialmente pura. Esta forma cristalina Q del compuesto I en forma sustancialmente pura puede utilizarse en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, formulaciones oftálmicas según lo descrito en la presente. En algunas formas de realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que incluyen el compuesto I en la forma cristalina Q. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona suspensiones oftálmicas del compuesto I, en donde por lo menos 10%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, o por lo menos 90% del compuesto I está presente como la forma cristalina Q.

[0075] En una forma de realización adicional de la invención se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad relacionada con Plasmodium en un sujeto para prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintamología de la enfermedad relacionada con Plasmodium, que comprende administrar a un sujeto, in vivo o in vitro, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención solo o en combinación con un segundo agente.

[0076] En una forma de realización adicional se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad relacionada con Plasmodium en un sujeto para prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintamología de la enfermedad relacionada con Plasmodium, que comprende administrar a un sujeto, in vivo o in vitro, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la presente, solo o en combinación con un segundo agente.

[0077] En una forma de realización adicional, la enfermedad relacionada con Plasmodium es malaria.

[0078] En una forma de realización adicional, el segundo agente se selecciona entre un inhibidor de quinasa, un fármaco contra la malaria y un agente antiinflamatorio. El fármaco contra la malaria se selecciona entre proguanil, clorproguanil, trimetoprima, cloroquina, mefloquina, lumefantrina, atovaquona, pirimetamina-sulfadoxina, pirimetamina-dapsona, halofantrina, quinina, quinidina, amodiaquina, amopiroquina, sulfonamidas, artemisinina, artefleno, arteméter, artesunato, primaquina, pironaridina, KAE-609 y KAF-156.

[0079] En una forma de realización adicional, los compuestos de la invención se pueden administrar antes, simultáneamente con o después del segundo agente.

[0080] En una forma de realización adicional, el sujeto es un ser humano.

[0081] *Farmacología y utilidad*

[0082] Los compuestos de la invención resultan de utilidad en el tratamiento y/o prevención de infecciones como aquellas causadas por Plasmodium falciparum; Plasmodium vivax; Plasmodium

ovale; y *Plasmodium malaria*, tripanosoma cruzi y parásitos del género *Leishmania*, tal como, por ejemplo, *Leishmania donovani*.

[0083] La malaria es una enfermedad infecciosa causada por cuatro parásitos protozoarios: *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium ovale*; y *Plasmodium malaria*. Estos cuatro parásitos se transmiten a través de la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado. La malaria es un problema en muchas partes del mundo y durante las últimas décadas la carga de malaria ha aumentado constantemente. Se estima que entre 1 y 3 millones de personas mueren cada año a causa de malaria, en su mayoría niños menores de 5 años. Este aumento de la mortalidad por malaria se debe en parte al hecho de que *Plasmodium falciparum*, el parásito más letal del paludismo, ha adquirido resistencia contra casi todos los fármacos antimaláricos disponibles, a excepción de los derivados de la artemisinina.

[0084] El filo, Apicomplexa, comprende muchos miembros que son patógenos humanos o animales, incluidos, entre otros, *Plasmodium spp.* (Malaria), *Toxoplasma gondii* (defectos neurológicos congénitos en humanos), *Eimeria spp.* (patógenos de las aves de corral y el ganado), *Cryptosporidia* (patógenos oportunistas humanos y animales), *Babesia* (parásitos del ganado) y *Theileria* (parásitos del ganado). La patogénesis asociada con estas enfermedades parasitarias se debe a ciclos repetidos de invasión de la célula huésped, replicación intracelular y lisis de la célula huésped. Por lo tanto, comprender la proliferación de parásitos es esencial para el desarrollo de nuevos fármacos y vacunas, por ejemplo, para tratar la malaria.

[0085] En los huéspedes vertebrados, el parásito atraviesa dos fases principales de desarrollo, las fases hepatocítica y eritrocítica, pero es la fase eritrocítica de su ciclo de vida la que causa una patología grave. Durante la fase eritrocítica, el parásito pasa por una serie de etapas complejas pero bien sincronizadas, lo que sugiere la existencia de vías de señalización estrictamente reguladas.

[0086] El calcio sirve como mensajero intracelular para controlar la sincronización y el desarrollo en la fase de vida eritrocítica. Los genomas de *Plasmodium spp.* revelan muchas identidades de secuencia con motivos de proteínas de unión/detección de calcio que incluyen Pf39, calmodulina y proteína quinasas dependientes de calcio (CDPK). Se ha demostrado que las CDPK de *Plasmodium*, CDPK3 y 4 de *Plasmodium*, están involucradas en la infección por mosquitos. Se ha demostrado que la CDPK4 es esencial para la reproducción sexual en el intestino medio del mosquito al traducir la señal de calcio en una respuesta celular y regular la progresión del ciclo celular en el gametocito masculino. CDPK3 regula la motilidad de deslizamiento del ookinete y la penetración de la capa que cubre el epitelio del intestino medio. *P. falciparum* CDPK1 (PfCDPK1) se expresa durante la esquizogonia tardía del estadio sanguíneo y en el estadio de esporozoíto infeccioso y se secreta a la vacuola parasitófora por un mecanismo dependiente de acilación. Puede miristoilarse y se encuentra abundantemente en fracciones de membrana resistentes a detergentes aisladas de parásitos en fase esquizogónica. El análisis de identificación de patrones en base a la

ontología revela que PfCDPK1 se agrupa con genes asociados con la salida del parásito o la invasión de eritrocitos. La inhibición directa de PfCDPK1 puede detener la progresión del ciclo de vida eritrocítico del parásito en la fase de esquizogonia tardía.

[0087] En consecuencia, la actividad de quinasa se distribuye en todas las etapas de maduración del parásito *P. falciparum* y los inhibidores de la quinasa de la presente invención se pueden utilizar para tratar enfermedades relacionadas con *Plasmodium*. En particular, los inhibidores de quinasas de la presente invención pueden ser una ruta para tratar la malaria inhibiendo la quinasa PfCDPK1. El ensayo celular in vitro, descrito más adelante, puede usarse para evaluar la actividad de los compuestos de la invención contra una variedad de cepas de parásitos de la malaria.

[0088] Los compuestos de la invención son relativamente inactivos frente a ciertas proteínas quinasas, por ejemplo, la proteína tirosina quinasa de tipo receptor o la quinasa 2 del hígado fetal (FLT3), fosfatidilinositol 3-quinasa (PIK3CA), proto-oncogén, serina/treonina quinasa (PIM1), proteína quinasa activada por mitógeno - proteína quinasa 2 activada (MapKap2 o MK-2); y el receptor cannabinoide 1 (CB1).

[0089] De acuerdo con lo precedente, la presente invención además proporciona un método para prevenir o tratar la malaria en un sujeto que necesita el tratamiento, el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de la Fórmula Ia a la Fórmula Ij, un compuesto de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis requerida dependerá del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado.

Administración y composiciones farmacéuticas

[0090] En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas mediante cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente con dosis diarias de entre aproximadamente 0,03 y 2,5 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo el ser humano, oscila entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 100 mg, convenientemente administrada, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración oral comprenden entre aproximadamente 1 y 50 mg de ingrediente activo.

[0091] Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo, por vía

oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o en supositorios. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden elaborar de forma convencional a través de métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se pueden preparar a partir de suspensiones o emulsiones grasas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adoptan la forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden usar formulaciones de matriz transdérmica. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

[0092] Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Los ejemplos no limitativos de compuestos que pueden ser usados en combinación con los compuestos de la invención son fármacos antimaláricos conocidos, por ejemplo, proguanil, clorproguanil, trimetoprima, cloroquina, mefloquina, lumefantrina, atovacuona, pirimetamina-sulfadoxina,

pirimetamina-dapsona, halofantrina, quinina, quinidina, amodiaquina, amopiroquina, sulfonamidas, artemisinina, artefleno, arteméter, artesunato, primaquina, pironaridina, KAE-609 y KAF-156, etc.

[0093] Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otras terapias, las dosis de los compuestos coadministrados dependerán, por supuesto, del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que se esté tratando, etc.

[0094] En una forma de realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas individuales, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de la presente invención. En una forma de realización, el kit comprende un medio para mantener separadas dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un envase de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es un blíster, tal como se usa típicamente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

[0095] El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención generalmente comprende instrucciones de administración.

[0096] En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o distintos fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico pueden fusionarse en una terapia combinada: (i) antes de entregar el producto combinado al médico (*por ejemplo* en caso que el kit comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por acción del médico (o bajo la supervisión del médico) poco antes de la administración; (iii) en el paciente, *por ejemplo* durante la administración secuencial del compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico.

[0097] Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, de acuerdo con la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, e incluyen regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

[0098] El término "combinación farmacéutica" de acuerdo con la presente hace referencia a un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un coagente, se administran simultáneamente a un paciente en forma de una sola entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración

proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia con cócteles, por ejemplo la administración de 3 o más principios activos.

[0099] El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o después, de uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los demás agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o mejora la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la presente invención.

Procesos de elaboración de los compuestos de la invención

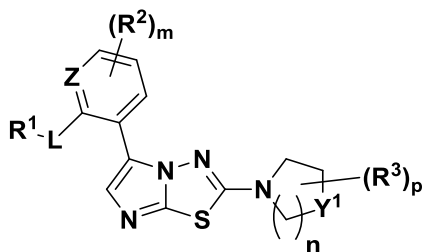
[00100] La presente invención además incluye procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descriptas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos sean deseados en el producto final, con el fin de evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene and P. G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991.

[00101] Los compuestos de la Fórmula Ia se pueden preparar mediante los procedimientos descriptos en el Esquema de Reacción 1; en donde L, Z, Y¹, R¹, R², R³, n, m han sido definidos en el Sumario de la Invención. Los siguientes esquemas de reacción son descripciones ilustrativas y no limitativas de la síntesis de los compuestos de la invención:

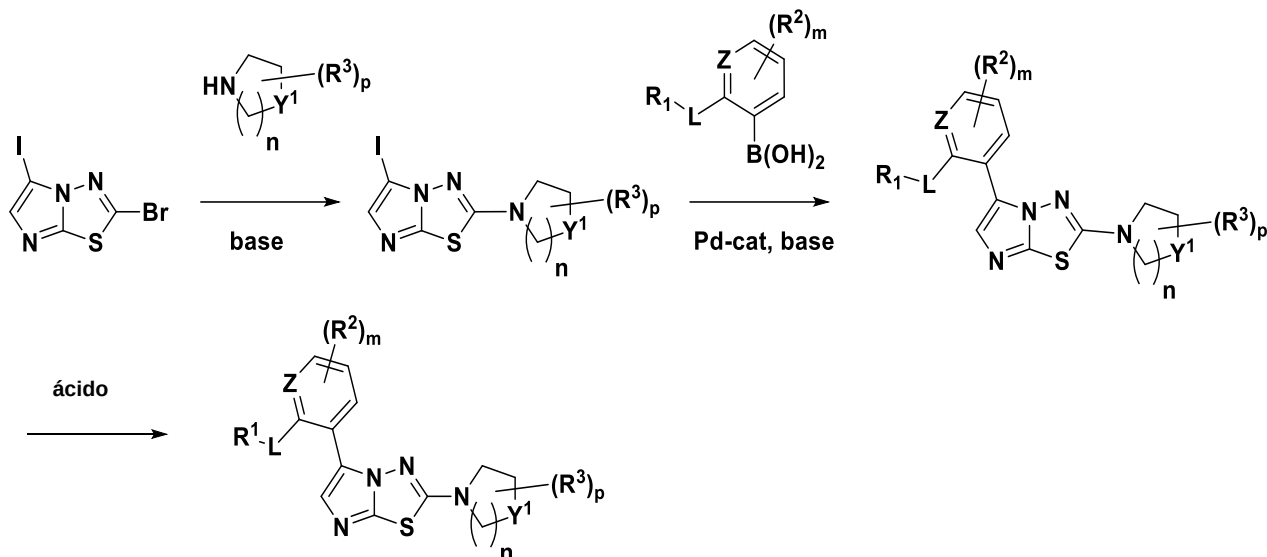
Esquema de Reacción 1: Ruta Sintética General

[00102] Los compuestos de la invención puede producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica con referencia a los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. Los métodos generales de síntesis de los compuestos de la Fórmula (Ia) se proporcionan en el Esquema I a continuación.

Fórmula (Ia):



Esquema (I). Método general de síntesis de los compuestos de la Fórmula (Ia).



[00103] El Esquema I ilustra un método general de síntesis de muchos compuestos de la Fórmula (Ia) a partir de intermedios disponibles en el mercado descritos en la presente. El núcleo de yodo-bromo-imidazotiadiazol puede ser selectivamente reaccionado en la posición bromo con aminas cíclicas secundarias bajo condiciones S_NAr típicas en presencia de una base. Las aminas secundarias pueden contener varios grupos funcionales, R^3 , por ejemplo hidroxilo o fluoro. Los intermedios de la reacción de S_NAr pueden ser sometidos a otra reacción con ácidos aril- y heteroaril-borónicos bajo condiciones típicas de acoplamiento Suzuki usando un catalizador de paladio y una base. Los compuestos de ácido borónico contienen una orto-sustitución y también pueden tener uno o dos sustituyentes adicionales tales como metilo, isopropilo, alcoxi, o fluoro. Finalmente, la amina se desprotege usando condiciones típicas para eliminar un grupo N-Boc como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido fórmico.

[00104] Los ejemplos que siguen proporcionan una descripción detallada de la síntesis de los compuestos de la invención.

Procesos adicionales para la elaboración de los compuestos de la invención

[00105] Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar haciendo

reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, las formas de sales de los compuestos de la invención, por ejemplo, sales fumaratos, se pueden preparar sales de los materiales de partida o intermedios.

[00106] Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la sal de adición de base o sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la base libre correspondiente tratándolo con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en forma de sal de adición de base se puede convertir en el ácido libre correspondiente tratándolo con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

[00107] Los compuestos de la invención en forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de compuestos de la invención mediante tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o similar) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similar) a una temperatura entre 0 y 80 °C.

[00108] Es posible preparar derivados profármacos de los compuestos de la invención mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, para mayor detalle véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, es posible preparar profármacos adecuados haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado de la invención con un agente carbamilante adecuado (por ejemplo, 1, 1-aciloxialquilcarbanocloridato, para-nitrofenil carbonato, o similar).

[00109] Los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden ser preparados por medios conocidos por los expertos en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación puede encontrarse en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[00110] Los compuestos de la presente invención pueden ser convenientemente preparados, o formados durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden ser convenientemente preparados por recristalización a partir de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

[00111] Un átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del o los compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo bajo la configuración (*R*) -, (*S*) - o (*R, S*) -. En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene por lo menos 50 % de exceso enantiomérico, por lo menos 60 % de exceso enantiomérico, por lo menos 70 % de exceso enantiomérico, por lo menos 80 % de exceso

enantiomérico, por lo menos 90 % de exceso enantiomérico, por lo menos 95 % de exceso enantiomérico, o por lo menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en los átomos con doble enlaces insaturados pueden, de ser posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

[00112] En consecuencia, de acuerdo con la presente un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como estereoisómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

[00113] Cualquiera de las mezclas de isómeros resultantes, se puede separar en base a las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

[00114] Todos los racematos resultantes de los compuestos de la presente invención o de los intermedios se pueden resolver en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sus sales diaestereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente invención también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

[00115] En resumen, los compuestos de la Fórmula Ia pueden ser preparados mediante un proceso, que comprende:

- (a) aquél del esquema de reacción 1; y
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma no sal;
- (d) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (e) opcionalmente convertir un compuesto no derivatizado de la invención en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptable; y

(f) opcionalmente convertir un derivado profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada.

[00116] La invención incluye además toda variante de estos procesos, como aquellas en las que un intermedio obtenible en cualquier etapa de los procesos se usa como material de partida de los pasos restantes, o aquellas en las que los materiales de partida se forman in situ bajo las condiciones de reacción, o aquellas en las que los componentes de la reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la presente invención y los intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica. En la medida en que la producción de los materiales de partida no sea descripta específicamente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse de manera análoga a los métodos conocidos en la técnica o conforme lo descrito en los Ejemplos a continuación.

[00117] El experto en la técnica advertirá que las transformaciones precedentes son meramente representativas de los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, y que otros métodos bien conocidos también pueden ser empleados.

Ejemplos

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
Alloc-Cl	Alil cloroformato
B ₂ Pin ₂	Bis(pinacolato)diboro
br	señal ancha
BnBr	Bromuro de bencilo
BnNH ₂	Bencilamina
BnOH	Alcohol bencílico
B(O ⁱ Pr) ₃	Triisopropil borato
B(OMe) ₃	Trimetil borato
(Boc) ₂ O	Di- <i>terc-butyl</i> dicarbonato
Cbz-Cl	Bencil cloroformato
CDCl ₃	Cloroformo- <i>d</i>
d	Doblete
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina

DIBAL	Diisobutilaluminio hidruro
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetil formamida
DMP	Periodinano Dess–Martin
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPA	Difenilfosforil azida
equiv.	Equivalente(s)
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₂ O	Éter dietílico
EtMgBr	Bromuro de etil magnesio
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
Fe(acac) ₃	Tris(acetilacetato) de hierro (III)
Fmoc	Fluorenilmetiloxcarbonilo
Grubbs II	(1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
h	Hepteto
H ₂ O	Agua
HATU	1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
I ₂	Yodo
IPA	2-Propanol
IPAm	Isopropilamina
<i>i</i> -PrMgCl	Cloruro de isopropilmagnesio
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
KHSO ₄	Bisulfato de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
K ₂ OsO ₄	Osmato de potasio (VI)
K ₂ S ₂ O ₄	Ditionita de potasio
K ₃ Fe(CN) ₆	Ferricianuro de potasio
K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio tribásico

KI	Yoduro de potasio
KOAc	Acetato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
KO ^t Bu	<i>Terc</i> -butóxido de potasio
LDA	Diisopropilamida de litio
LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
LiBH ₄	Borohidruro de litio
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
m	Multiplete
<i>m</i> CPBA	Ácido metacloroperbenzoico
Me ₂ NH	Dimetilamina
MeCN	Acetonitrilo
MeMgBr	Bromuro de metil magnesio
MeI	Yoduro de metilo
MeOH	Metanol
MeSO ₂ NH ₂	Metanosulfonamida
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
MS	Espectrometría de masas
MsCl	Metanosulfonil cloruro
MW	Microondas
N	Normalidad
N ₂	Nitrógeno
NBS	<i>N</i> -bromo succinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
NaBH(OAc) ₃	Triacetoxiborohidruro de sodio
NaCN	Cianuro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaN ₃	Azida de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio

NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
(NH ₄) ₂ CO ₃	Carbonato de amonio
NH ₄ HCO ₂	Formato de amonio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
NMO	4-Metilmorfolino <i>N</i> -óxido
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
NMR	Espectrometría de resonancia magnética nuclear
OsO ₄	Tetroxido de osmio
p	Penteto
Pd/C	Paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) dicloruro
Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-Bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
Ph ₃ P	Trifenil fosfina
PhMe	Tolueno
q	cuarteto
s	singlete
Red-Al	Hidruro de sodio bis (2-metoxietoxi) aluminio
R _f	Factor de retención
Sal de Rochelle	Tartrato de sodio y potasio tetrahidrato
RockPhos	2-Di(<i>tert</i> -butil)fosfino-2',4',6'-triisopropil-3-metoxi-6-metilbifenilo
t	Triplete
TBAB	Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMS-Cl	<i>tert</i> -Butildimetilsilil cloruro
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butil litio
<i>t</i> -BuOH	Alcohol <i>tert</i> -butílico
T ₃ P	Anhídrido 1-propano fosfónico
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilendiamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ti(OEt) ₄	Etóxido de titanio (IV)
TLC	Cromatografía de capa fina
TsCl	4-Toluenesulfonil cloruro
Zn	Metal de zinc

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

[00118] Los compuestos según lo descrito en la presente puede sintetizarse mediante las rutas sintéticas generales a continuación, cuyos ejemplos específicos se describen con más detalle en los Ejemplos.

[00119] Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

[00120] Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos comúnmente disponibles usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica teniendo en consideración los ejemplos y esquemas proporcionados en esta memoria.

[00121] Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se denomina "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales por dichos grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de escisión están descritos por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como por ejemplo, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Pep-tides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrato: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir, sin que se produzcan reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, mediante solvólisis,

reducción, fotólisis o, alternativamente, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

[00122] De acuerdo con la presente, los términos “sal” o “sales” hacen referencia a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la presente invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término “sales farmacéuticamente aceptables” hace referencia a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y que típicamente no son biológicamente o por otras causas indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

[00123] Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

[00124] Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

[00125] Los ácidos orgánicos a partir de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

[00126] Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas.

[00127] Las bases inorgánicas a partir de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y los metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas formas de realización, las sales derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

[00128] Las bases orgánicas a partir de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

[00129] En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención en forma de sal acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, glucolato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato,

malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención pueden separarse de una manera conocida per se en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, por partición entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía líquida de media presión sobre una columna de fase reversa, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diaestereoisómeros así obtenible, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

[00130] Toda fórmula descripta en la presente también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas de la presente, con la diferencia que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

[00131] Además, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente el deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituto de un compuesto de la presente invención. La concentración de deuterio puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico" de acuerdo con la presente hace referencia a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se indica como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Debe entenderse que la expresión "factor de enriquecimiento isotópico" se puede aplicar a cualquier isótopo de la misma manera descripta para el deuterio.

[00132] Otros ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I respectivamente. En consecuencia debe entenderse que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos antes mencionados, incluyendo por ejemplo, isótopos radiactivos, como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) que incluyen ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

[00133] Los intermedios y los productos finales pueden procesarse y/o purificarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, cristalización o recristalización, y similares.

MÉTODOS DE HPLC QUIRAL:

Método de HPLC Quiral	Condiciones
1	Columna: ChiralCel - OD-H, SFC (21 mm x 250 mm) Fase móvil: CO ₂ (A) en MeOH (B) Velocidad de flujo: 100 mL/minuto Isocrática: 80/20 (A:B)
2	Columna: ChiralCel - OD-H, SFC (21 mm x 250 mm) Fase móvil: CO ₂ (A) en MeOH (B) Velocidad de flujo: 100 mL/minuto Isocrática: 75/25 (A:B)
3	Columna: ChiralPak - IC, SFC (21 mm x 250 mm) Fase móvil: CO ₂ (A) in MeOH+0,1% DEA (B) Velocidad de flujo: 100 mL/minuto Isocrática: 80/20 (A:B)
4	Columna: ChiralPak - AD (21 mm x 250 mm) Fase móvil: heptano (A) en EtOH (B) Velocidad de flujo: 20 mL/minuto Isocrática: 80/20 (A:B)
5	Columna: ChiralPak - AD (21 mm x 250 mm) Fase móvil: heptano (A) in IPA (B) Velocidad de flujo: 20 mL/minuto

Método de HPLC Quiral	Condiciones
	Isocrática: 80/20 (A:B)
6	Columna: ChiralPak - AD (21 mm x 250 mm) Fase móvil: heptano (A) en EtOH (B) Velocidad de flujo: 20 mL/minuto Isocrática: 80/20 (A:B)
7	Columna: ChiralPak – AD-H (21 mm x 250 mm) Fase móvil: CO ₂ (A) en MeOH (B) Velocidad de flujo: 100 mL/minuto Isocrática: 60/40 (A:B)
8	Columna: ChiralPak – AD-H (21 mm x 250 mm) Fase móvil: CO ₂ (A) en MeOH (B) Velocidad de flujo: 100 mL/minuto Isocrática: 70/30 (A:B)
9	Columna: ChiralPak – AS-H (30 mm x 250 mm) Fase móvil: CO ₂ (A) in 50% MeOH (0,1% NH ₄ OH)
10	Columna: ChiralPak – AD-H (30 mm x 250 mm) Fase móvil: CO ₂ (A) in 55% MeOH (0,1% NH ₄ OH)
11	Columna: ChiralPak – IC-H (30 mm x 250 mm) Fase móvil: CO ₂ (A) in 40% MeOH (0,1% NH ₄ OH)
12	Columna: C-4 Fase móvil: n-hexano (A)/EtOH (B) Velocidad de flujo: 19 mL/minuto Isocrática: 70-30 (A:B)
13	Columna: C-4 Fase móvil: n-hexano (A)/EtOH (B) Velocidad de flujo: 20 mL/minuto Isocrática: 85-15
14	Columna: ChiralPak IC (10 mm X 250 mm, 5 micrones) Fase móvil: CO ₂ (A) 0,1% DEA in IPA(B) Velocidad de flujo: 13 mL/minuto Isocrática: 87:13 (A:B)

Difracción de rayos X

[00134] Los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) descritos en la presente se registraron en un difractómetro Bruker D8 Advance usando radiación de CuK α . El patrón XRPD se registró entre 2° y 40° (2-theta).

[00135] El experto en la técnica advertirá que es posible obtener un patrón de difracción de rayos X con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Debe entenderse además que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y la longitud de onda de la radiación de rayos X utilizada. La concordancia en los ángulos de difracción 2-theta entre la muestra y la referencia está dentro de 0,2 ° para la misma forma cristalina y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción

antes mencionados. Por consiguiente, debe entenderse que las formas cristalinas de la presente invención no se limitan a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X representados en las figuras adjuntas divulgadas en esta memoria. Toda forma de cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a los descritos en las Figuras adjuntas cae dentro del alcance de la presente invención. La capacidad para determinar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro del alcance de un experto en la técnica.

Método termogravimétrico

[00136] El instrumento TGA utilizado para probar las formas cristalinas fue un equipo TA Discovery TGA. Se analizaron muestras de 10 a 20 miligramos a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto en el rango de temperatura entre 30 °C y aproximadamente 300 °C.

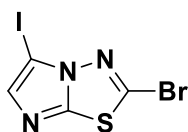
Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

[00137] El instrumento DSC utilizado para probar las formas cristalinas fue un equipo TA Discovery DSC. La celda/cámara de muestra de DSC se purgó con 20-50 ml/min de gas nitrógeno de ultra alta pureza. El instrumento se calibró con indio de alta pureza. La muestra se colocó en un recipiente de DSC de aluminio abierta y se midió frente a una bandeja de referencia vacía. Aproximadamente 1-3 mg de polvo de muestra se colocaron en la base del recipiente y se golpeó ligeramente para que entrara en contacto con la misma. El peso de la muestra se midió con precisión y se registró a una centésima de miligramo. El instrumento fue programado para calentar a 10°C por minuto en el rango de temperatura entre 0°C y 300°C.

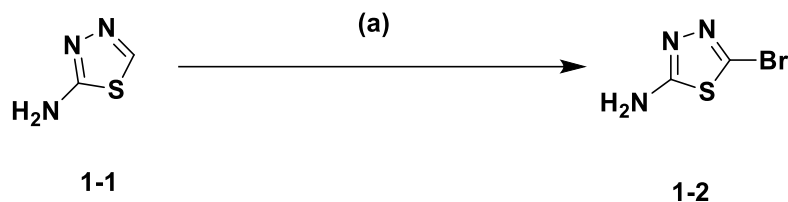
[00138] La invención será adicionalmente ilustrada mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos. Los ensayos llevados a cabo en los Ejemplos están bien establecidos en la técnica: la demostración de eficacia en estos ensayos en general se considera como predictiva de eficacia en los sujetos.

Ejemplos 1-3: Intermedios

Compuesto 1-0: 2-bromo-5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



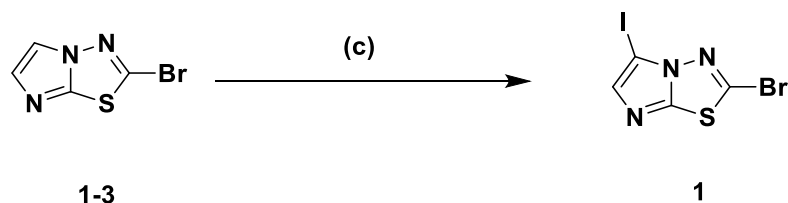
[00139] El compuesto 1-0 fue preparado de la siguiente manera:



[00140] Al compuesto 1-1 (500 g, 4,95 mol) en MeOH (5 L), se agregó NaHCO₃ (830,9 g, 9,89 mol) a temperatura ambiente, la mezcla fue enfriada a 0-5 °C, se agregó bromo (792,0 g, 4,95 mol) por goteo durante un período de 1 hora, luego la mezcla fue entibiada a temperatura ambiente y agitada durante 3 horas, el sólido fue filtrado y lavado con MeOH (500 mL), luego el sólido fue suspendido en H₂O (10 L) durante 1 hora, el sólido fue recolectado y lavado con H₂O (1 L), el sólido fue suspendido en MeOH (1,5 L) y filtrado, lavado con MTBE (1 L) para obtener 554,0 g del Compuesto 1-2 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,51 (brs, 2H). LC-MS = 179,9 [M+H]⁺.



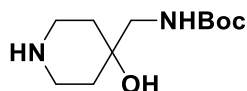
[00141] Al compuesto 1-2 (500 g, 2,78 mol) en H₂O y EtOH (1:1; 5 L) se agregó una solución acuosa al 44% de 2-cloroacetaldehído (1425,9 g, 7,78 mol) durante un período de 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante un período de 1 hora y agitada durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción fue apagada con una solución acuosa al 8% de NaHCO₃ (5 L) y se agregó EtOAc (10 L). La mezcla fue agitada durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de CELITE y la almohadilla fue lavada con EtOAc (1 L). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (1 L x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas y purificadas por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 16,7-25% EtOAc/heptano para obtener 88,5 g del Compuesto 1-3 como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 0,8 Hz, 1H). LC-MS = 203,9 [M+H]⁺.



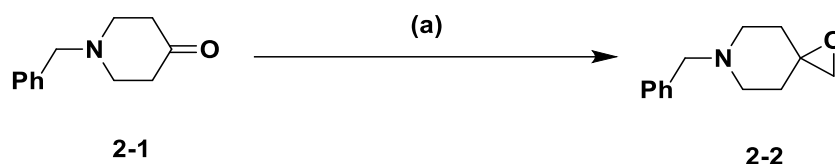
[00142] Al compuesto 1-3 (50,0 g, 245 mmol) en DMF (500 mL), se agregó NIS (66,1 g, 294 mmol) en una porción, la mezcla resultante fue agitada durante 2,5 horas, se agregó más NIS (11,0 g, 49 mmol) y se agitó durante otras 1,5 horas, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (2,0 L), y luego la mezcla de reacción fue lavada con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (500 mL). La capa orgánica fue lavada con agua helada (3 x 250 mL) y lavada adicionalmente con solución

salina (250 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada y el residuo fue agitado en MeCN (100 mL) durante 30 minutos, el sólido fue filtrado y lavado con MeCN (50 mL) para obtener 40,4 g del Compuesto 1 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,43 (s, 1H). LC-MS = 329,7 [M+H]⁺.

Compuesto 2-0a: terc-butil ((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato



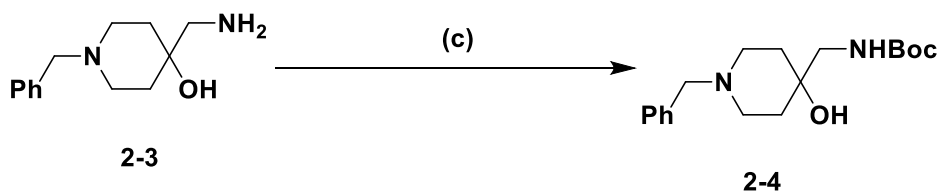
[00143] El compuesto 2-0a fue preparado de la siguiente manera:



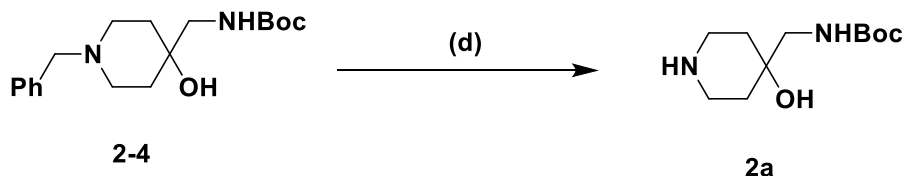
[00144] Se agregó NaH (27,5 g, 687,5 mmol) a DMSO (1000 mL) a 18 °C bajo N₂, se agregó yoduro de trimetilsulfoxonio (127,9 g, 581,1 mmol) lentamente en el término de 1 hora, la solución resultante fue calentada a temperatura ambiente y mantenida durante 1 hora, se agregó el Compuesto 2-1 (100 g, 528,3 mmol) en DMSO (100 mL) a 18 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego la solución fue apagada con una solución saturada de NH₄Cl (500 mL) a 10 °C, extraída con MTBE (1 L x 4), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (300 mL x 3), solución salina (200 mL x 2) y concentradas para obtener 120,2 g del Compuesto 2-2 como un líquido amarillento. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,26-7,38 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 2,55-2,67 (m, 5H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,57-1,60 (m, 2H). LC-MS = 204,1 [M+H]⁺.



[00145] Al Compuesto 2-2 (120,2 g, 514 mmol) en MeOH (720 mL), se agregó amoníaco acuoso (1440 mL, 28%) por goteo a 0 °C, luego la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla fue extraída con DCM (800 mL x 3), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaOH (1 N, 200 mL x 2), solución salina (200 mL), secadas sobre Na₂SO₄, concentradas para obtener 144,2 g del Compuesto 2-3 como un sólido, que fue usado para el siguiente paso sin purificación adicional.

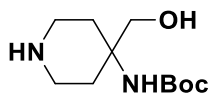


[00146] El Compuesto 2-3 (144,2 g, crudo) fue disuelto en DCM (1,4 L), se agregó (Boc)₂O (140,4 g, 644 mmol) por goteo a temperatura ambiente, la solución resultante fue agitada durante 3 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y fue purificada por cromatografía de fase normal para obtener 129,6 g del Compuesto 2-4 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,24-7,32 (brs, 5H), 4,90 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,59-2,62 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 3H), 1,56-1,67 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS = 321,2 [M+H]⁺.

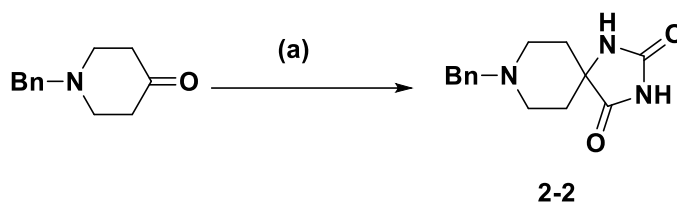


[00147] El Compuesto 2,4 (69,0 g, 215,3 mmol) fue disuelto en EtOH (510 mL), se agregó Pd(OH)₂ (21,0 g, 10%) bajo N₂, la mezcla resultante fue intercambiada con H₂, la mezcla fue agitada durante 18 horas, la mezcla fue filtrada por una almohadilla de CELITE, lavada con DCM (100 mL), concentrada y agitada en MTBE (100 mL), filtrada para obtener 35,2 g del Compuesto 2a como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,95 (brs, 1H), 3,13-3,21 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 2,82-2,87 (m, 2H), 2,08 (brs, 2H), 1,47-1,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS = 231,1 [M+H]⁺.

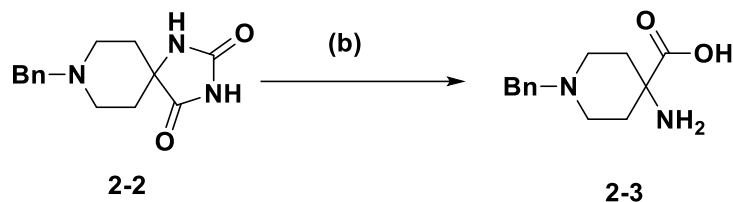
Compuesto 2-0b: terc-butil (4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato



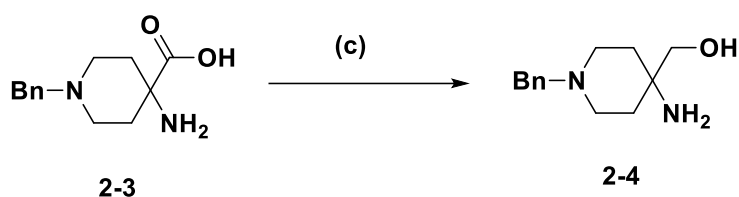
[00148] El Compuesto 2-0b fue preparado de la siguiente manera:



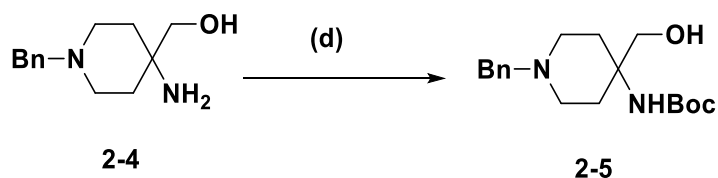
[00149] A una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (20,0 g, 105,6 mmol) en EtOH:H₂O (280 mL, 1:1), se agregó (NH₄)₂CO₃ (101,4 g, 1056,7 mmol) seguido por NaCN (15,5 g, 316,8 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con H₂O y luego filtrada. El filtrado fue lavado con H₂O y EtOH, se secó bajo vacío para obtener 25 g del Compuesto 2-2 como un sólido. El compuesto crudo fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,38 – 7,06 (m, 5H), 3,46 (s, 2H), 2,67 (dt, J = 11,5, 4,0, 4,0 Hz, 2H), 2,34 – 2,15 (m, 2H), 1,79 (td, J = 12,4, 11,9, 4,1 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 13,2 Hz, 2H). LC-MS = 260,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,35 minutos (Método P).



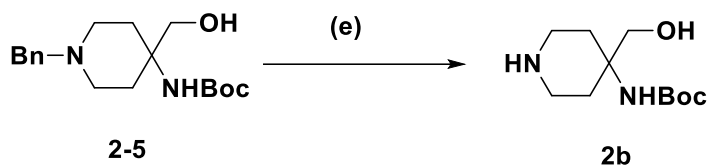
[00150] A una solución de KOH (75,0 g, 1532,9 mmol) en H₂O (320 mL), se agregó el Compuesto 2-2 (26,5 g, 102,1 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C, el pH fue ajustado a 6 usando una solución de HCl 6 N. El producto precipitado fue filtrado y lavado con H₂O y MTBE y secado bajo vacío. El producto resultante fue co-destilado con PhMe para obtener 18 g del Compuesto 2-3 como un sólido. LC-MS = 234,9 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,13 minutos; HPLC: 96,66%, tiempo de retención = 2,62 minutos (Método P).



[00151] A una solución del Compuesto 2-3 (18 g, 76,9 mmol) en THF anhidro (600 mL), se agregó LiAlH₄ (9,71 g, 256,08 mmol) en porciones a 0 °C y se calentó a 66 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue apagada con H₂O y una solución de NaOH 1N y filtrada. El sólido resultante fue lavado con EtOAc y el disolvente concentrado para obtener 14 g del Compuesto 2-4 como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 – 7,02 (m, 5H), 4,51 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,46 – 2,23 (m, 3H), 1,46 (ddd, J = 15,9, 8,0, 3,0 Hz, 2H), 1,27 – 1,18 (m, 2H). LC-MS = 234,9 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,13 minutos.

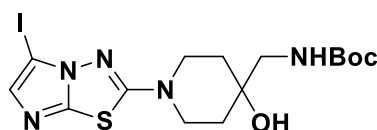


[00152] A una solución agitada del Compuesto 2-4 (14 g, 63,54 mmol) en DCM anhidro (200 mL) se agregó (Boc)₂O (15,2 g, 69,89 mmol) por goteo y se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y el compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5–10% MeOH/DCM. El producto resultante fue lavado con pentano y filtrado para obtener 9,3 g del Compuesto 2-5 como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,17 (m, 5H), 4,53 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,55 (d, J = 20,6 Hz, 2H), 2,62 (ddd, J = 17,5, 6,6, 4,4 Hz, 2H), 2,36 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,77 (m, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS = 221,0 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,13 minutos.

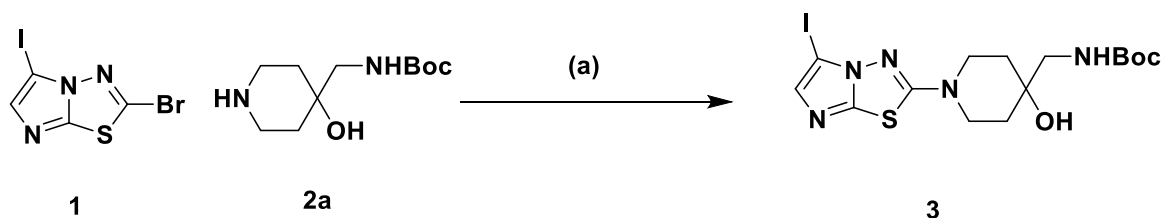


[00153] A una solución agitada del Compuesto 2-5 en MeOH (150 mL) se agregó HCOONH₄ (11,0 g, 174,14 mmol) seguido por Pd/C al 10% (0,93 g, 10% p.p) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de CELITE, lavada con MeOH y concentrada para obtener 7 g del Compuesto 2b como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,11 (s, 1H), 4,71 – 4,40 (m, 1H), 3,35 – 3,30 (m, 4H), 2,64 – 2,52 (m, 4H), 1,82 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,35 – 1,31 (m, 1H). LC-MS = 321,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,27 minutos.

Compuesto 3-0: terc-butyl ((4-hidroxi-1-(5-yodoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metil)carbamato

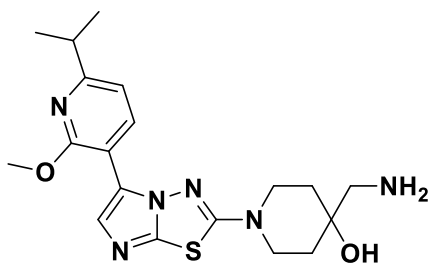


[00154] El Compuesto 3-0 fue preparado de la siguiente manera:

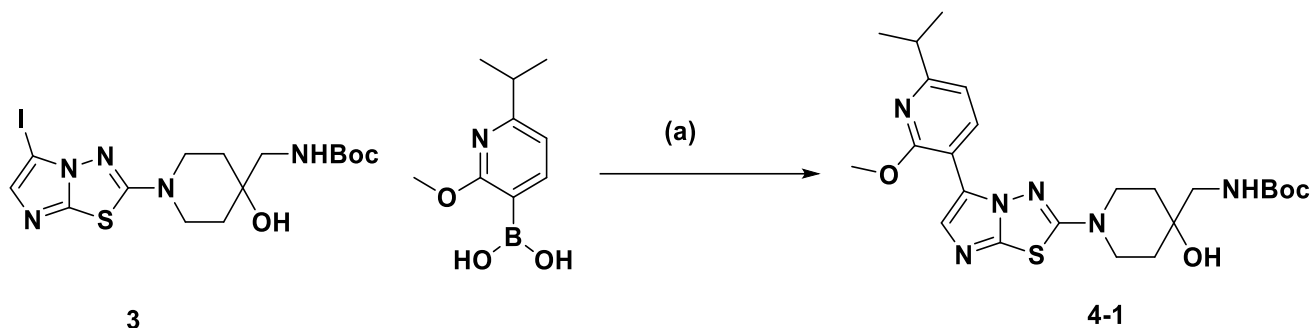


[00155] El Compuesto 2a (83,8 g, 363,7 mmol) y el Compuesto 1 (80 g, 242,5 mmol) fueron disueltos en DMSO (800 mL), se agregó DIPEA (62,6 g, 485 mmol) por goteo, la mezcla resultante fue calentada a 110 °C, la mezcla fue agitada durante 3 horas, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó H₂O (800 mL), se extrajo con EtOAc (1 L x 4), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (200 mL x 3), solución salina (200 mL x 3), secadas sobre Na₂SO₄, concentradas y el residuo fue agitado en MeCN:MeOH (10:1, 500 mL) para obtener 67,1 g del Compuesto 3 **como un sólido**. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ ppm 7,06 (s, 1H), 2,69-3,72 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 1,63-1,76 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS = 480,0 [M+H]⁺.

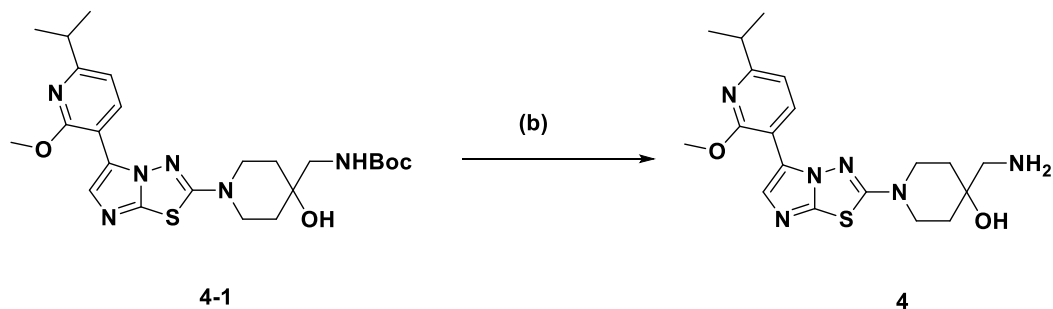
Ejemplo 4-0: 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol



[00156] El Compuesto 4-0 fue preparado de la siguiente manera:



[00157] Una mezcla del Compuesto 3 (40 mg, 0,083 mmol), ácido (6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)borónico (32,5 mg, 0,167 mmol), complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (3,41 mg, 4,17 μmol), y K_3PO_4 (53,1 mg, 0,250 mmol) en dioxano anhidro (1 mL) y H_2O (0,2 mL) fue lavada con N_2 durante unos pocos minutos, luego se selló y calentó a 80 °C durante 3 horas. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-50% (3:1 EtOAc:EtOH)/heptano para obtener 39,4 mg del Compuesto 4-1 como un sólido. LC-MS = 503,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Métodos de desprotección de N-Boc

[00158] Ruta A mediante condiciones con TFA: El Compuesto 4-1 (148 mg, 0,294 mmol) fue disuelto en DCM (1 mL) y se agregó TFA (0,5 mL, 6,53 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla fue concentrada in vacuo, luego redissuelta en DCM y se agregó una solución saturada de Na_2CO_3 . La capa acuosa fue extraída dos veces con DCM, luego dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , y concentradas. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa para obtener 63,7 mg del Compuesto 4-2 como un sólido.

Ruta B mediante condiciones con HCl:

[00159] A una solución del Compuesto 4-1 (39 mg, 0,078 mmol) en MeOH (0,5 mL) se agregaron 4 M de HCl en dioxano (0,5 mL, 2,0 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue concentrada in vacuo, luego fue purificada por HPLC preparativa para obtener 18,2 mg del Compuesto 4-2 como un sólido.

Ruta C mediante condiciones con TFA (base libre):

[00160] A una solución del Compuesto 4-1 (150 mg, 0,298 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (0,6 mL) a 0 °C, luego la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción fue concentrada in vacuo. El residuo fue tratado con NaHCO₃ al 10% durante 2 horas a temperatura ambiente y luego el producto fue extraído con MeOH al 5% en DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO₃ al 10%, solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El sólido resultante fue triturado en pentano, filtrado y secado para obtener el producto deseado como una base libre.

Preparación y caracterización de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico y formas sólidas

[00161] Se agregaron 3,0 g de sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico (7,45 mmol) a una mezcla de 30 mL de acetonitrilo y 5 mL de agua en un reactor. Se agregó una solución de 0,549 g de ácido adípico (3,75 mmol) en 15 mL de acetonitrilo/agua (80:20) a 50 °C en el término de 90 minutos. La suspensión resultante fue mantenida bajo agitación a 50 °C durante 2 horas y luego enfriada a 25 °C con agitación adicional durante otras 12 horas. Luego de la filtración, y de lavar con acetonitrilo seco, el residuo fue secado a 40 °C durante ocho horas bajo vacío. Se obtuvo sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico como un sólido.

[00162] La forma sólida A de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico se puede obtener por 1) conversión térmica de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico o la forma sólida B calentando una muestra hasta por lo menos 10 °C por sobre el punto de fusión y enfriando; o 2) equilibrando una suspensión de aproximadamente entre 40 mg y aproximadamente 100 mg de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico o la forma sólida B a 25 °C a 50 °C en entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 1 ml de un disolvente listado en la Tabla 1 a continuación durante por lo menos entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 28 días y filtrando y secando los sólidos al

aire durante aproximadamente 10 minutos. La forma sólida A es ligeramente higroscópica, absorbiendo aproximadamente 0,4% de humedad a 95 % de humedad relativa.

Tabla 1. Picos de difracción de rayos X en polvo de la forma A de sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico

<i>Disolvente</i>
1,4-Dioxano
2-Metil-2-butanol
Acetona
Acetonitrilo
Anisol
Alcohol bencílico
Diclorometano
Cloroformo
Ciclopentanona
Etanol
Heptano
Acetato Isopropílico
Metanol
MIBK
MTBE
Nitrometano
Piridina
Tolueno
Tetrahidrofurano
Agua
Metanol/agua (97:3) (aw = 0,1)
Metanol/agua (90:10) (aw = 0,3)
Metanol/agua (78:22) (aw = 0,5)
Metanol/agua (57:43) (aw = 0,7)
Metanol/agua (33:67) (aw = 0,9)
1-Propanol/agua (99:1) (aw = 0,15)
Acetonitrilo/agua (98:2) (aw = 0,3)
2-Propanol/agua (96:4) (aw = 0,4)
Acetona/agua (94:6) (aw = 0,6)
Tetrahidrofurano/agua (95:5) (aw = 0,8)

[00163] La Figura 1 proporciona el patrón de difracción de rayos X para la forma cristalina A de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico y el listado de picos es el indicado en la Tabla 2. La Figura 2 proporciona el gráfico del termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina A de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico. La Figura 3 proporciona el gráfico del termograma TGA de la forma cristalina A de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico. La Figura 4 ilustra una fotografía de un microscopio electrónico de barrido (SEM) de la forma cristalina A de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1).

Tabla 2. Picos de difracción de rayos X en polvo de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico forma A

Ángulo (2-theta)	Espaciado d (Å)	Intensidad (Neta)	Intensidad (Relativa)
3.555	24.832	7239.566	82
7.146	12.360	5908.563	67
10.718	8.247	4118.988	46
11.151	7.929	620.816	7
12.715	6.956	869.004	10
13.373	6.616	803.501	9
16.098	5.501	696.916	8
17.874	4.959	8862.471	100
18.277	4.850	2394.394	27
19.115	4.639	578.956	7
21.459	4.138	3180.716	36
22.006	4.036	1217.298	14
24.731	3.597	2403.704	27
25.583	3.479	561.0364	6
26.609	3.347	1312.784	15
28.120	3.171	818.253	9
28.737	3.104	805.523	9
31.603	2.829	482.870	5

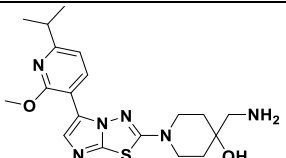
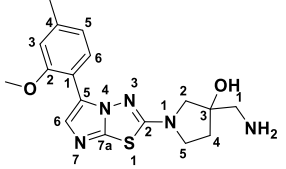
[00164] La forma sólida B se obtuvo recrystalizando la forma sólida A a partir de 1) la cantidad mínima de acetona para disolver la forma sólida A a 60 °C, enfriando y agitando la solución en un baño de hielo, y filtrando y secando los sólidos al aire durante aproximadamente 10 min.; 2) recrystalizando la forma sólida A a partir de la cantidad mínima de 1: 1 metanol/agua para disolver la forma sólida A a 60 °C, enfriando y agitando la solución en un baño de hielo, y filtrando y secando los sólidos al aire durante aproximadamente 10 min; 3) precipitación mediante la adición de DMSO a una solución en alcohol bencílico de sal adipato de 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1); y 4) precipitación mediante la adición de metanol a una solución en alcohol bencílico de sal adipato de 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) . La forma sólida B es un material altamente cristalino con un punto de fusión aproximado de 214 °C. La forma sólida B es sólo levemente higroscópica absorbiendo aproximadamente 0,3 % de humedad a 95 % de humedad relativa. La Figura 5 proporciona el patrón de difracción de rayos X para la forma cristalina B de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico y el listado de picos es el ilustrado en la Tabla 3 La Figura 6 proporciona el gráfico del termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina B de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico. La Figura 7 proporciona el gráfico del termograma de TGA de la forma cristalina B de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico. La Figura 8 ilustra la fotografía de un microscopio electrónico de barrido (SEM) de la forma cristalina B de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico.

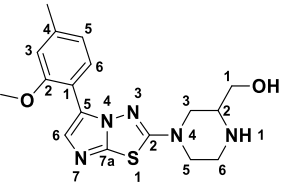
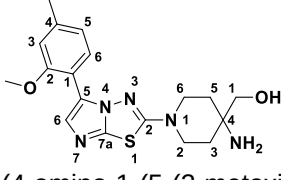
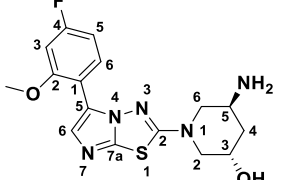
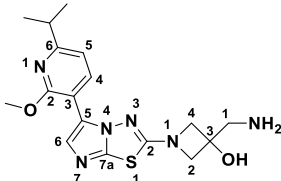
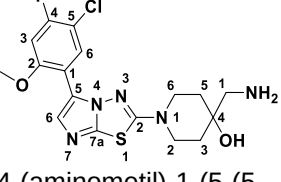
Tabla 3. *Picos de Difracción de rayos X en polvo de la sal de ácido 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol (2:1) adípico forma B*

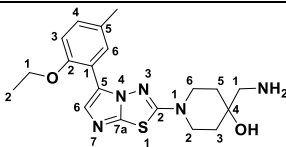
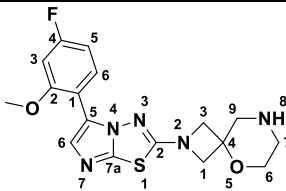
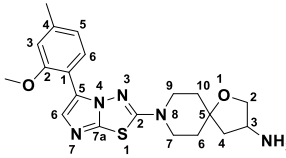
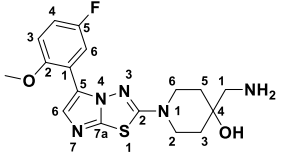
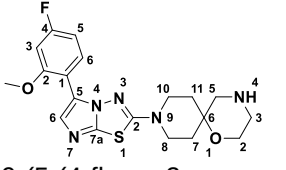
Ángulo (2-theta)	Espaciado d (Å)	Intensidad (Net)	Intensidad (Relativa)
3.936	22.430	2013.049	20
7.893	11.193	1443.807	14
9.399	9.402	5080.186	49
9.994	8.843	535.937	5
10.928	8.090	10301.53	100

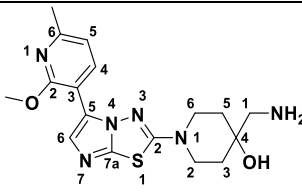
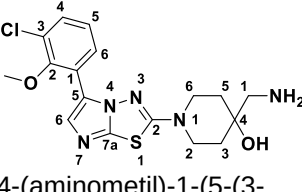
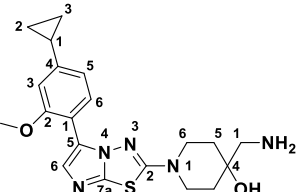
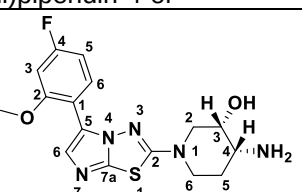
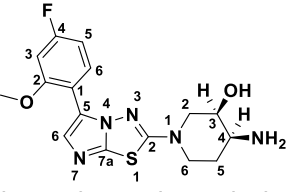
Ángulo (2-theta)	Espaciado d (Å)	Intensidad (Net)	Intensidad (Relativa)
13.481	6.563	233.091	2
15.780	5.611	661.829	6
16.607	5.334	402.436	4
18.283	4.849	1441.511	14
19.327	4.589	2338.473	23
19.752	4.491	1474.368	14
20.019	4.432	446.352	4
21.884	4.058	367.028	4
23.690	3.753	206.162	2
25.501	3.490	704.429	7
27.781	3.209	279.555	3

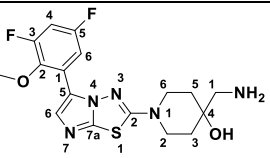
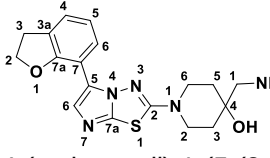
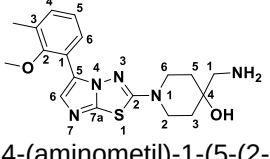
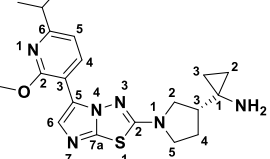
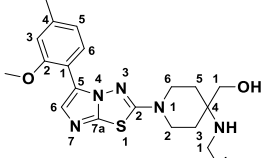
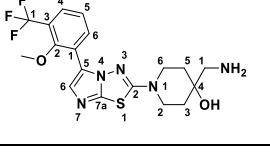
[00165] Los siguientes compuestos fueron preparados mediante la ruta de síntesis general (I) y están ejemplificados por el Compuesto 4-0, usando materiales de partida comercializados en el mercado adecuados. Todos los materiales de partida e intermedios no disponibles en el mercado, y/o que carezcan de rutas sintéticas publicadas son ejemplificados mediante los compuestos de la presente. Los compuestos que contienen uno o más estereocentros fueron preparados a partir del material de partida comercial quiral adecuado, o fueron purificados usando los métodos de HPLC preparativa quiral listados a continuación como el intermedio de N-Boc antes de la desprotección de N-Boc.

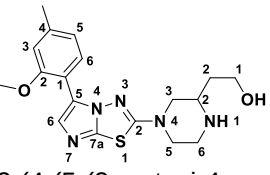
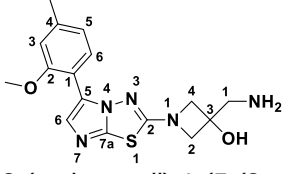
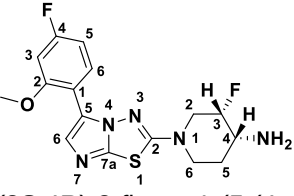
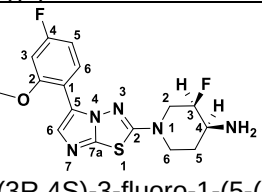
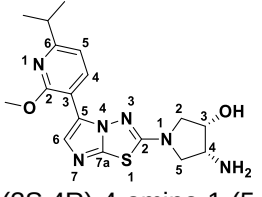
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-0	 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-yl)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,65 (m,m, 2H), 3,43 (m,m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,25 (d, J = 5,0 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₂ S 402,2 encontrado 403,2 [M+H] ⁺	
4-2	 3-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-yl)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,02 – 6,98 (m, 1H), 6,88 (ddd, J = 7,9, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 – 3,63 (m, 2H), 3,62 – 3,51 (m, 2H), 3,19 – 3,01 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₂ S 359,1 encontrado 360,1 [M+H] ⁺	

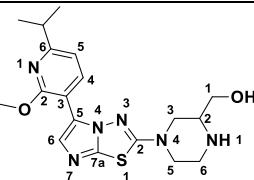
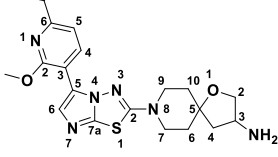
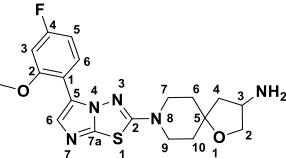
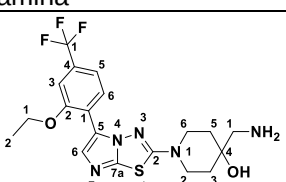
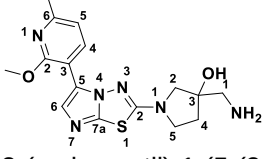
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
	metilfenil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiadiazol-2- il)pírrolidin-3-ol			
4-3	 (4-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperazin-2-il)metanol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,36 – 8,86 (m, 2H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,7, 5,3 Hz, 1H), 3,53 – 3,27 (m, 5H), 2,37 (s, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 359,1 encontrado 360,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-4	 (4-amino-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 – 3,66 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,53 – 3,47 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,97 – 1,89 (m, 2H), 1,80 (ddd, J = 13,6, 9,2, 4,4 Hz, 2H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 373,2 encontrado 374,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-5	 (3S,5S)-5-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8,27 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,50 – 4,41 (m, 1H), 4,28 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 – 3,75 (m, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 3,40 (dd, J = 13,0, 10,3 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J = 13,5, 11,1, 2,8 Hz, 1H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2$ 363,1 encontrado 364,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-6	 3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)azetidín-3-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 374,2, encontrado 375,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-7	 4-(aminometil)-1-(5-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,44 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,22 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,76 – 3,52 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,93 – 1,74 (m, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClFN}_5\text{O}_2\text{S}$ 411,1 encontrado 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	

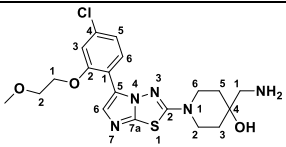
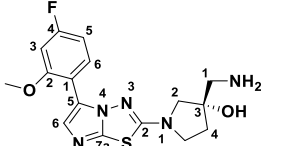
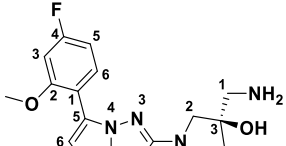
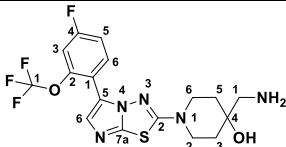
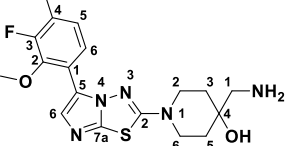
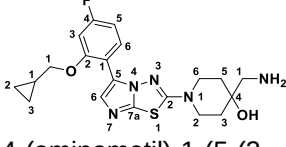
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-8	 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-5-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,6 Hz, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,70 (dt, J = 13,2, 4,2 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J = 13,6, 9,9, 4,4 Hz, 2H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,73 (tdd, J = 13,0, 10,2, 4,4 Hz, 4H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 387,2 encontrado 388,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-9	 2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5-oxa-2,8-diazaespiro[3,5]nonano	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 2H), 8,15 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 – 3,86 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,14 (s, 2H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 375,1 encontrado 376,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-10	 8-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-3-amina	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 – 8,07 (m, 3H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,01 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 7,9, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 10,0, 6,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,79 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 1H), 3,62 (ddt, J = 18,0, 13,1, 4,7 Hz, 2H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 13,8, 8,3 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 2H), 1,82 – 1,68 (m, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 399,2 encontrado 400,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-11	 4-(aminometil)-1-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (ddd, J = 10,4, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (dt, J = 13,2, 4,2 Hz, 2H), 3,52 (ddd, J = 13,6, 9,8, 4,6 Hz, 2H), 2,87 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 1,74 (h, J = 9,2 Hz, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 377,1 encontrado 378,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-12	 9-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 2H), 8,19 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,68 (dt, J = 13,4, 3,9 Hz, 2H), 3,37 (td, J = 12,6, 2,9 Hz, 2H), 3,09 (d, J = 9,2 Hz, 4H), 2,06 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,74 (dq, J = 13,7, 4,6 Hz, 2H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 403,2 encontrado 404,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	

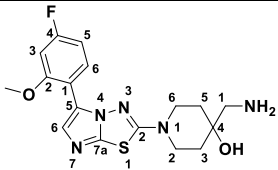
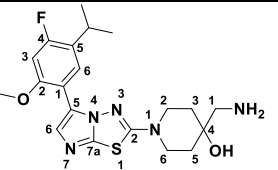
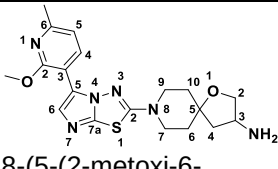
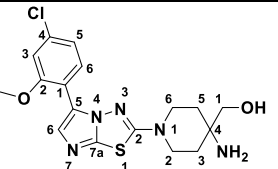
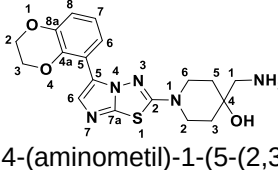
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-13	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,72 (dt, J = 13,3, 4,1 Hz, 2H), 3,50 (ddd, J = 13,6, 9,7, 4,7 Hz, 2H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,72 (q, J = 4,5 Hz, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 374,2 encontrado 375,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-14	 4-(aminometil)-1-(5-(3-cloro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,17 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 – 3,60 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{OS}$ 393,1 encontrado 394,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-15	 4-(aminometil)-1-(5-(4-ciclopropil-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 – 3,80 (m, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 4H), 1,07 – 1,00 (m, 2H), 0,80 – 0,73 (m, 2H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 399,1 encontrado 400,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-16	 (3S,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,27 (dd, J = 6,5, 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 2,4, 11,0 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 2,18 (dq, J = 4,6, 12,5 Hz, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 399,2 encontrado 400,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	9
4-17	 (3R,4S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,27 (dd, J = 6,6, 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 2,4, 10,9 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,51 - 3,36 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 1,94 (br d, J = 12,7 Hz, 1H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 363,1 encontrado 364,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	9

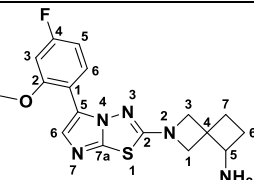
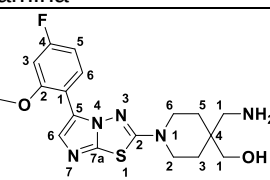
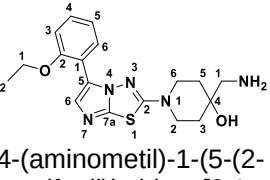
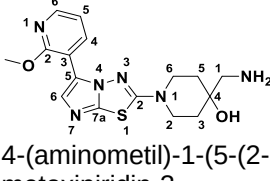
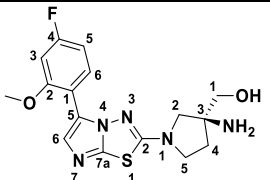
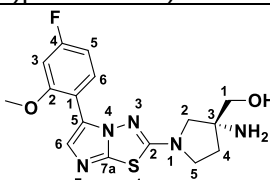
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-18	 4-(aminometil)-1-(5-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,04 (s, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 3,98 (d, J = 1,8, 0,5 Hz, 3H), 3,92 – 3,83 (m, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,90 – 1,81 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₂ S 395,1 encontrado 395,75 [M+H] ⁺	
4-19	 4-(aminometil)-1-(5-(2,3-dihydrobenzofuran-7-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,77 – 3,73 (m, 2H), 3,52 (dt, J = 13,9, 7,6 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,85 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 1,74 (dd, J = 7,6, 4,2 Hz, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₂ S 371,1 encontrado 372,3 [M+H] ⁺	
4-20	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-3-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,70 (dt, J = 13,1, 4,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,49 (ddd, J = 13,7, 9,9, 4,7 Hz, 2H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,79 – 1,64 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₂ S 373,2 encontrado 374,2 [M+H] ⁺	
4-21	 (R)-1-(1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)ciclopropan-1-amina	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 3H), 7,60 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 9,9, 7,9 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,98 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,13 (dt, J = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,91 (s, 4H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₆ N ₆ OS 398,2 encontrado 399,2 [M+H] ⁺	
4-22	 4-(((ciclopropilmetil)amino)-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38 (s, 2H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (ddd, J = 7,8, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 – 3,78 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,84 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,87 (td, J = 12,8, 4,9 Hz, 2H), 1,01 (ddd, J = 12,4, 8,1, 4,8 Hz, 1H), 0,63 – 0,58 (m, 2H), 0,35 – 0,32 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₂ S 427,2 encontrado 428,2 [M+H] ⁺	
4-23		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,70 (dt, J = 13,1, 4,1	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ S 427,1	

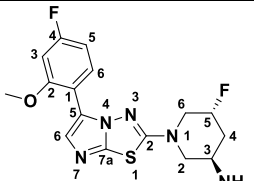
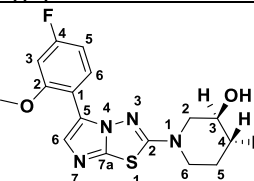
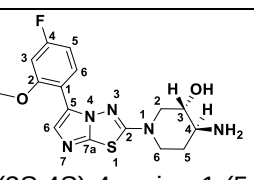
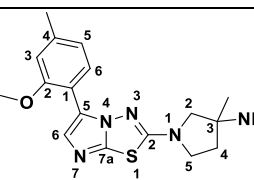
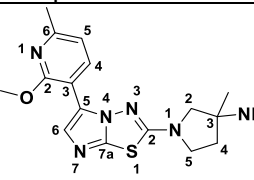
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
	4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 4,03 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 20,3, 9,7 Hz, 2H), 3,30 (dd, J = 13,8, 10,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80 (t, J = 6,1 Hz, 2H).	encontrado 428,1 [M+H] ⁺	
4-24	 2-(4-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperazin-2-il)etan-1-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 4,03 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 20,3, 9,7 Hz, 2H), 3,30 (dd, J = 13,8, 10,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80 (t, J = 6,1 Hz, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₂ S 373,2 encontrado 374,2 [M+H] ⁺	
4-25	 3-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)azetidin-3-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 4,27 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 4,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,24 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₂ S 345,1 encontrado 346,1 [M+H] ⁺	
4-26	 (3S,4R)-3-fluoro-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-amina	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,22 - 8,06 (m, 1H), 7,81 (br s, 1H), 6,93 (br d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,79 (dt, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 5,17 - 4,94 (m, 1H), 4,33 (br t, J = 13,3 Hz, 1H), 4,09 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 - 3,51 (m, 2H), 3,50 - 3,34 (m, 1H), 2,13 - 1,92 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₇ F ₂ N ₅ OS 365,1 encontrado 366,3 [M+H] ⁺	10
4-27	 (3R,4S)-3-fluoro-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-amina	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,30 - 8,18 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 1H), 6,89 (dt, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 5,29 - 5,05 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 - 3,64 (m, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 2,26 - 2,04 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₇ F ₂ N ₅ OS 365,1 encontrado 366,3 [M+H] ⁺	10
4-28	 (3S,4R)-4-amino-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,54 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,81 (ddd, J = 2,7, 10,4, 6,1 Hz, 2H), 3,59 – 3,43 (m, 2H), 2,98 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₂ S 374,1 encontrado 375,2 [M+H] ⁺	

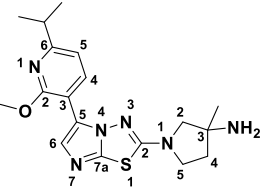
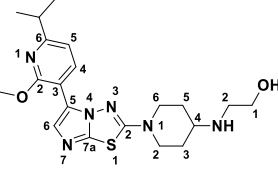
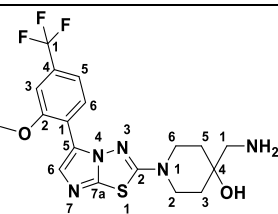
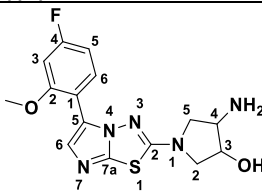
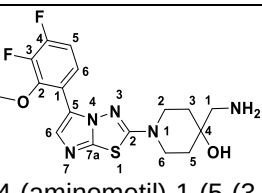
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-29	 (4-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperazin-2-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,92 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 5H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 3,38 (tt, J = 3,8, 11,2 Hz, 5H), 2,98 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 7,6 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₂ S 388,2 encontrado 389,2 [M+H] ⁺	
4-30	 8-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-3-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,78 (dd, J = 10,0, 4,0 Hz, 1H), 3,64 (ddt, J = 18,3, 13,1, 4,7 Hz, 2H), 3,49 (dddd, J = 24,1, 13,3, 9,4, 4,4 Hz, 2H), 2,98 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 13,8, 8,3 Hz, 1H), 1,93 – 1,87 (m, 2H), 1,83 – 1,69 (m, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₂ S 428,2 encontrado 429,2 [M+H] ⁺	
4-31	 8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-3-amina	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,27 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 3,85 – 3,70 (m, 2H), 3,64 – 3,53 (m, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 3H), 1,88 – 1,73 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 403,2 encontrado 404,2 [M+H] ⁺	
4-32	 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-4-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,74 (dt, J = 13,1, 4,1 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J = 13,6, 9,6, 4,9 Hz, 2H), 2,87 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,73 (q, J = 4,7 Hz, 4H), 1,47 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ S 441,1 encontrado 442,2 [M+H] ⁺	
4-33	 3-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,62 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 – 3,65 (m, 2H), 3,64 – 3,52 (m, 2H), 3,18 – 3,04 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,20 – 2,08 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₂ S 360,1 encontrado 361,1 [M+H] ⁺	

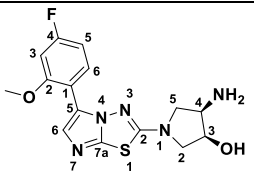
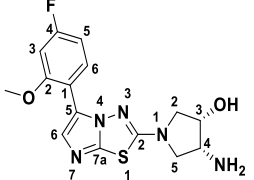
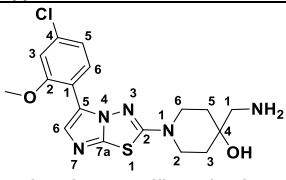
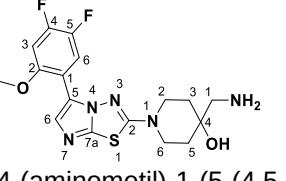
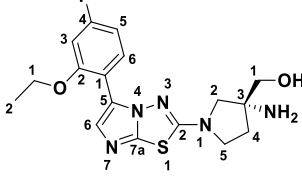
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-34	 4-(aminometil)-1-(5-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,30 – 4,26 (m, 2H), 3,80 – 3,75 (m, 2H), 3,72 (dt, J = 13,2, 4,1 Hz, 2H), 3,50 (ddd, J = 13,4, 9,7, 4,5 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ S 437,1 encontrado 438,1 [M+H] ⁺	
4-35	 (S)-3-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,30 – 4,26 (m, 2H), 3,80 – 3,75 (m, 2H), 3,72 (dt, J = 13,2, 4,1 Hz, 2H), 3,50 (ddd, J = 13,4, 9,7, 4,5 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 363,1 encontrado 364,3 [M+H] ⁺	3
4-36	 (R)-3-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,12 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 3,70 – 3,51 (m, 4H), 3,10 (tt, J = 13,2, 6,4 Hz, 2H), 2,20 – 2,02 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S·HCl 363,1 encontrado 364,3 [M+H] ⁺	3
4-37	 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23 (dd, J = 8,9, 6,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 7,53 (ddq, J = 9,3, 2,9, 1,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 3,69 (dt, J = 13,1, 4,1 Hz, 2H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,70 (p, J = 4,5 Hz, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₇ F ₄ N ₅ O ₂ S 431,1 encontrado 432,11 [M+H] ⁺	
4-38	 4-(aminometil)-1-(5-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 7,87 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,92 – 3,77 (m, 2H), 3,73 – 3,57 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,34 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,83 (dd, J = 7,6, 4,0 Hz, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 391,2 encontrado 392,3 [M+H] ⁺	
4-39	 4-(aminometil)-1-(5-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (dt, J = 13,3, 4,2 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J = 13,5,	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₄ FN ₅ O ₂ S 417,2 encontrado 418,2 [M+H] ⁺	

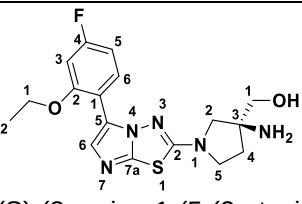
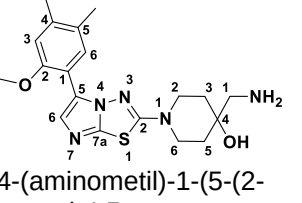
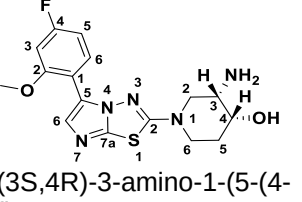
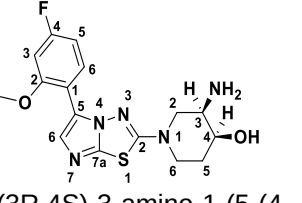
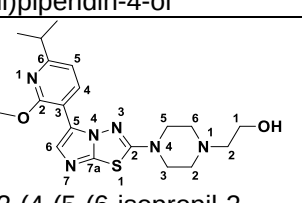
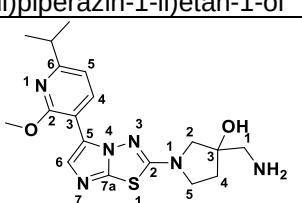
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
	fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	9,8, 4,7 Hz, 2H), 2,86 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 1,75 – 1,67 (m, 4H), 1,38 – 1,25 (m, 1H), 0,66 – 0,61 (m, 2H), 0,40 – 0,35 (m, 2H).		
4-40	 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (dt, J = 13,5, 4,1 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J = 13,9, 9,4, 5,4 Hz, 2H), 2,84 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,72 (q, J = 4,6 Hz, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺	
4-41	 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (br s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,05 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,80 – 3,65 (m, 2H), 3,58 – 3,41 (m, 2H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 2,82 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₆ FN ₅ O ₂ S 419,2 encontrado 420,2 [M+H] ⁺	
4-42	 8-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-3-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,89 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 1H), 3,64 (ddt, J = 17,7, 12,9, 4,6 Hz, 2H), 3,49 (dddd, J = 26,5, 13,2, 9,3, 4,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 1,93 – 1,87 (m, 2H), 1,82 – 1,68 (m, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O ₂ S 400,2, encontrado 401,2 [M+H] ⁺	
4-43	 (4-amino-1-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (dt, J = 13,8, 5,1, 5,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,65 (ddt, J = 15,7, 9,8, 4,9 Hz, 2H), 2,15 (dt, J = 14,1, 4,6, 4,6 Hz, 2H), 2,06 – 1,90 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ S 393,1 encontrado 394,1 [M+H] ⁺	
4-44	 4-(aminometil)-1-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,83 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,01 – 6,81 (m, 2H), 4,42 – 4,36 (m, 2H), 4,34 – 4,28 (m, 2H), 3,71 (dt, J = 13,2, 4,2 Hz, 2H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,75 – 1,66 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S 387,1 encontrado 388,1 [M+H] ⁺	

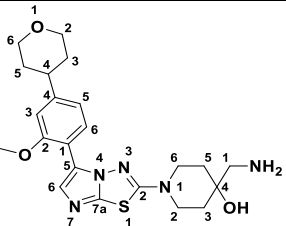
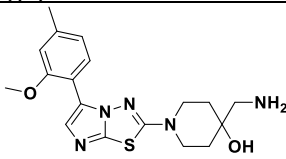
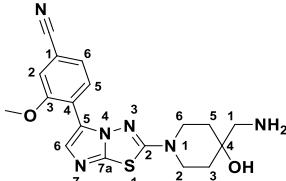
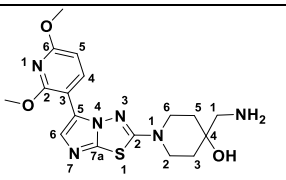
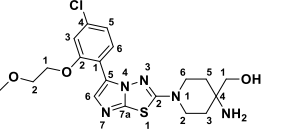
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-45	 2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-azaespiro[3,3]heptan-5-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (s, 3H), 8,15 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 28,4, 8,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,27 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ OS 359,1 encontrado 360,4 [M+H] ⁺	
4-46	 (4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,27 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,73 - 3,54 (m, 4H), 3,50 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,11 (s, 2H), 1,91 - 1,65 (m, 4H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 391,2 encontrado 392,1 [M+H] ⁺	
4-47	 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,30 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,47 (t, J = 8,8, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,95 - 3,83 (m, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,89 - 1,82 (m, 4H), 1,50 (t, J = 7,0, 7,0 Hz, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₂ S 373,2 encontrado 374,05 [M+H] ⁺	
4-48	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,83 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,01 - 6,81 (m, 2H), 4,42 - 4,36 (m, 2H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 3,71 (dt, J = 13,2, 4,2 Hz, 2H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₂ S 360,1 encontrado 361,1 [M+H] ⁺	
4-49	 (S)-(3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 3H), 8,21 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 - 3,61 (m, 6H), 3,57 (s, 1H), 2,34 - 2,15 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 363,1 encontrado 364,3 [M+H] ⁺	4
4-50	 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,53 (s, 3H), 8,21 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,73 - 3,59 (m, 5H), 2,35 - 2,20 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 363,1 encontrado	4

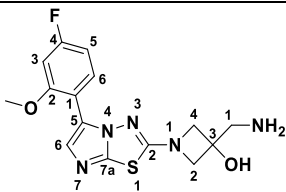
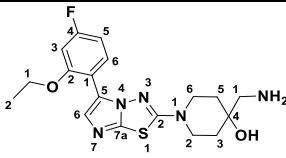
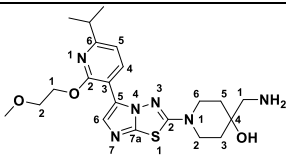
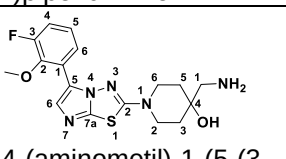
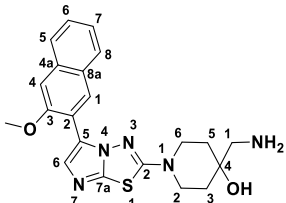
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
	(R)-(3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)metanol		364,3 [M+H] ⁺	
4-51	 (3R,5R)-5-fluoro-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,53 – 8,28 (m, 3H), 8,18 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 45,7 Hz, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 1H), 4,03 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,62 – 3,45 (m, 2H), 3,31 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,96 (dt, J = 41,7, 13,0 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₇ F ₂ N ₅ O S 365,1 encontrado 366,3 [M+H] ⁺	
4-52	 (3R,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,25 (dd, J = 6,5, 8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 2,4, 10,9 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 4,03 (td, J = 2,2, 13,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,42 (dt, J = 2,8, 13,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 10,5, 12,8 Hz, 1H), 2,23 (br dd, J = 3,8, 13,0 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 4,6, 12,6 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 363,1 encontrado 364,1 [M+H] ⁺	10
4-53	 (3S,4S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,25 (dd, J = 6,5, 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 2,4, 10,9 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,03 (td, J = 2,3, 13,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,74 (dt, J = 5,1, 10,2 Hz, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 10,6, 13,0 Hz, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,86 (dq, J = 4,8, 12,6 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 363,1 encontrado 364,1 [M+H] ⁺	10
4-54	 1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-metilpirrolidin-3-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (s, 3H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,62 – 3,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33 – 2,21 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ OS 343,2 encontrado 344,1 [M+H] ⁺	
4-55	 1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-metilpirrolidin-3-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 – 3,59 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (ddt, J = 17,3, 13,4, 8,7 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₂₀ N ₆ OS 344,1 encontrado 345,1 [M+H] ⁺	

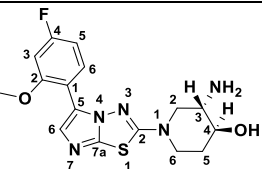
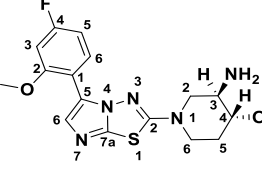
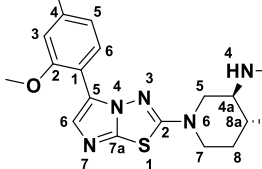
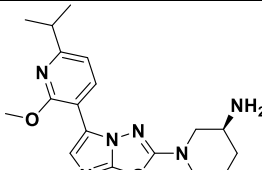
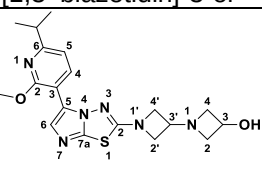
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
	b)[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3- metilpirrolidin-3-amina			
4-56	 1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-metilpirrolidin-3-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,78 – 3,59 (m, 4H), 2,99 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 2,28 (ddt, J = 16,8, 13,4, 8,6 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ OS 372,2 encontrado 373,2 [M+H] ⁺	
4-57	 2-((1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)amino)etan-1-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 – 8,43 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,24 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,98 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₈ N ₆ O ₂ S 416,2 encontrado 417,2 [M+H] ⁺	
4-58	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,96 – 3,82 (m, 2H), 3,75 – 3,59 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,92 – 1,74 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ S 427,1 encontrado 427,8 [M+H] ⁺	
4-59	 4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 8,20 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (dd, J = 10,1, 7,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 10,2, 6,7 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₅ H ₁₆ FN ₅ O ₂ S 349,1 encontrado 350,3 [M+H] ⁺	
4-60	 4-(aminometil)-1-(5-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,00 – 7,90 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 4,06 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,89 – 3,97 (m, 2H), 3,69 – 3,58 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,86 – 1,78 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₂ S 395,1 encontrado 396,3 [M+H] ⁺	

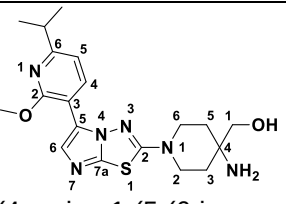
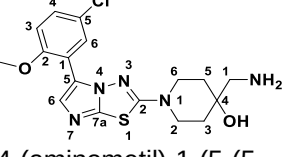
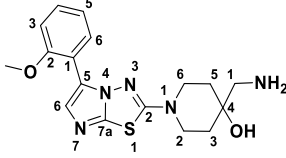
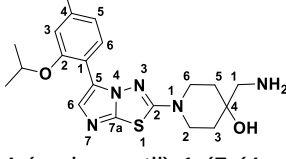
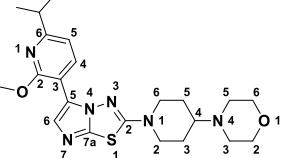
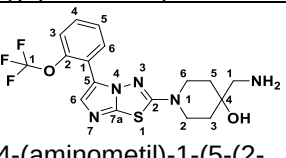
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-61	 (3S,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 8,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,13 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 10,6, 4,7 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 10,5 Hz, 1H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$ S 349,1 encontrado 350,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	5
4-62	 (3S,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 8,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,12 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,96 (dt, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,52 – 3,46 (m, 1H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$ S 349,1 encontrado 350,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	5
4-63	 4-(aminometil)-1-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (dt, J = 13,0, 4,2 Hz, 2H), 3,50 (dt, J = 13,6, 7,5 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,82 – 1,59 (m, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$ S 393,1 encontrado 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-64	 4-(aminometil)-1-(5-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,38 – 8,29 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,72 – 3,61 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$ S 395,1 encontrado 395,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-65	 (R)-(3-amino-1-(5-(2-etoxi-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)metanol	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 3H), 8,24 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,80 – 3,58 (m, 6H), 2,33 – 2,16 (m, 2H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ S 377,1 encontrado 378,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	6

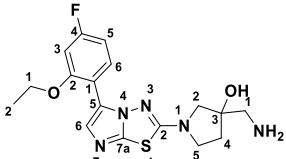
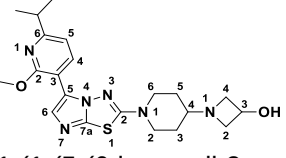
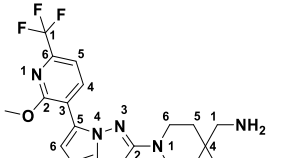
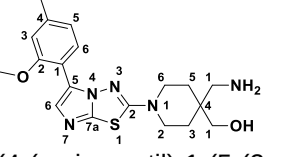
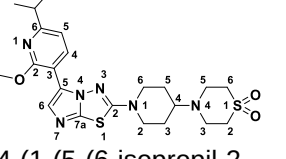
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-66	 (S)-(3-amino-1-(5-(2-etoxy-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s, 3H), 8,24 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 – 3,70 (m, 2H), 3,71 – 3,58 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,35 – 2,11 (m, 2H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺	6
4-67	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4,5-dimetilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 – 3,80 (m, 2H), 3,69 – 3,62 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,86 – 1,80 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₂ S 387,2 encontrado 388,3 [M+H] ⁺	
4-68	 (3S,4R)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,25 (dd, J = 6,5, 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 2,4, 10,9 Hz, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 1H), 4,24 – 4,19 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 4,2, 13,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 – 3,69 (m, 2H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 2,09 – 1,92 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 363,1 encontrado 364,0 [M+H] ⁺	11
4-69	 (3R,4S)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,26 (dd, J = 6,5, 8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 2,4, 11,0 Hz, 1H), 6,88 (br d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 4,3, 13,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 – 3,70 (m, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 2,02 (td, J = 5,5, 10,7 Hz, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 363,1 encontrado 364,0 [M+H] ⁺	11
4-70	 2-(4-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ol	ND	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₂ S 402,2 encontrado 403,2 [M+H] ⁺	
4-71		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 3H), 7,59 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,17 –	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₂ S 388,2	

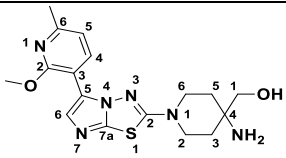
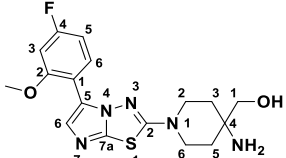
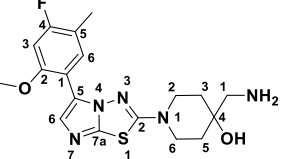
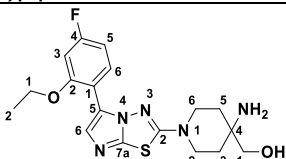
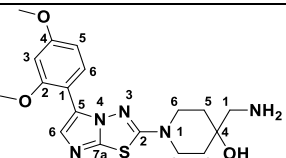
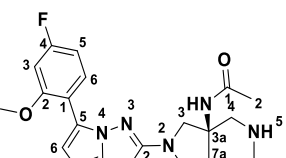
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
	3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	3,05 (m, 2H), 2,99 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	encontrado 389,2 [M+H] ⁺	
4-72	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,22 (d, J = 8,0, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,0, 1H), 4,08 – 4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 – 3,80 (m, 2H), 3,70 – 3,54 (m, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 8H).	MS m/z calculado para C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₃ S 443,2 encontrado 444,1 [M+H] ⁺	
4-73	 4-(2-(4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-5-il)-3-metoxibenzonitrilo	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (dt, J = 13,4, 4,2 Hz, 2H), 3,50 (ddd, J = 13,6, 9,6, 4,8 Hz, 2H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,76 – 1,65 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₂ S 373,2 encontrado 374,2 [M+H] ⁺	
4-74		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,73 (dt, J = 13,1, 4,1 Hz, 2H), 3,52 (ddd, J = 13,6, 9,8, 4,7 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,73 (q, J = 4,6 Hz, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₂ S 384,1 encontrado 385,1 [M+H] ⁺	
4-75	 4-(aminometil)-1-(5-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 3H), 7,59 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (dt, J = 13,1, 4,1 Hz, 2H), 3,50 (ddd, J = 13,0, 9,3, 5,3 Hz, 2H), 2,86 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 1,72 (t, J = 4,8 Hz, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₃ S 390,2 encontrado 391,1 [M+H] ⁺	
4-76	 (4-amino-1-(5-(4-cloro-2-metoxietoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 3,90 (dt, J = 13,8, 5,0, 5,0 Hz, 2H), 3,86 – 3,82 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66 (ddd, J = 13,7, 9,7, 3,9 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,16 (dt, J = 14,0, 4,7 Hz, 2H), 2,00 (ddd, J = 14,1, 9,7, 4,7 Hz, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ S 437,1 encontrado 438,1 [M+H] ⁺	

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-77	 3-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)azetidin-3-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,21 (d, J = 5,8 Hz, 2H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$ S 349,1 encontrado 350,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-78	 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxy-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,71 (dt, J = 13,2, 4,1 Hz, 2H), 3,50 (ddd, J = 13,1, 9,1, 5,5 Hz, 2H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 4H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$ S 391,2 encontrado 392,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-79	 4-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,60 – 4,49 (m, 2H), 3,80 – 3,68 (m, 4H), 3,51 (ddd, J = 14,0, 9,7, 4,9 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,97 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,76 – 1,66 (m, 4H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 446,2 encontrado 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-80	 4-(aminometil)-1-(5-(3-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 3H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,29 (dtd, J = 31,2, 8,3, 6,0 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,72 (dt, J = 13,0, 4,1 Hz, 2H), 3,50 (dq, J = 13,9, 6,8, 6,0 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,72 (q, J = 4,4 Hz, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ S 377,1 encontrado 378,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
4-81	 4-(aminometil)-1-(5-(3-metoxinaftalen-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 8,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,78 – 3,74 (m, 2H), 3,54 (td, J = 10,2, 5,1 Hz, 2H), 2,87 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 409,2 encontrado 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-82	 (3S,4S)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,24 (dd, J = 6,5, 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 2,4, 10,9 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,40 (br dd, J = 2,9, 12,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,20 (br dd, J = 4,2, 13,2 Hz, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H)	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 363,1 encontrado 364,2 [M+H] ⁺	10
4-83	 (3R,4R)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,26 (dd, J = 6,5, 8,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 2,3, 11,0 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,40 (br dd, J = 3,5, 13,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,78 (m, 5H), 3,53 - 3,34 (m, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 363,1 encontrado 364,2 [M+H] ⁺	10
4-84	 (4aR,8aR)-6-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,30 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,04 - 4,02 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (m, 3H), 3,60 - 3,57 (m, 1H), 3,42 - 3,28 (m, 2H), 3,10 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,97 (dd, J = 10,3, 4,6 Hz, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₂ S 385,2 encontrado 386,2 [M+H] ⁺	
4-85	 1'-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-[1,3'-biazetidin]-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,60 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (s, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 12,9, 9,0 Hz, 1H), 2,98 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,82 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₂ S 388,2 encontrado 389,2 [M+H] ⁺	
4-86	 1'-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-[1,3'-biazetidin]-3-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 2H), 3,68 (tt, J = 7,2, 4,5 Hz, 1H), 3,50 (td, J = 6,2, 1,9 Hz, 2H), 2,96 (dq, J = 13,6, 6,6 Hz, 1H), 2,89 (td, J = 6,1, 1,9 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O ₂ S 400,2 encontrado 401,2 [M+H] ⁺	

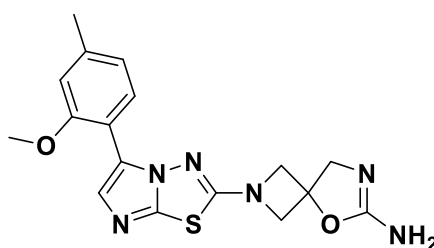
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-87	 (4-aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,58 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,91 – 3,72 (m, 4H), 3,66 – 3,50 (m, 2H), 3,08 – 2,90 (m, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₂ S 402,2, encontrado 403,2 [M+H] ⁺	
4-88	 4-(aminometil)-1-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)ol	¹ H NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,74 – 3,62 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,92 – 1,79 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ S 393,1 encontrado 394,3 [M+H] ⁺	
4-89	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 2,85 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,71 (dt, J = 8,6, 4,3 Hz, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₂ S 359,1 encontrado 360,3 [M+H] ⁺	
4-89	 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 11,7, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,82 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 3,50 (ddd, J = 13,5, 9,3, 5,3 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,72 (q, J = 4,6 Hz, 4H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₄ FN ₅ O ₂ S 405,2 encontrado 406,2 [M+H] ⁺	
4-90	 4-(1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)morfolino	ND	MS m/z calculado para C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₂ S 442,2 encontrado 443,2 [M+H] ⁺	
4-91	 4-(aminometil)-1-(5-(2-(trifluorometoxi)fenil)imida	¹ H NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,12 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 3,88 – 3,76 (m, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₂ S 413,1 encontrado 414,3 [M+H] ⁺	

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
	zo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol			
4-92	 3-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,70 – 3,54 (m, 4H), 3,10 (tq, J = 13,1, 6,4 Hz, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺	
4-93	 1-(1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)azetidin-3-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,54 (dd, J = 7,7, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,22 (m, J = 12,1 Hz, 4H), 2,98 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,23 – 1,30 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₂ S 428,2, encontrado 429,2 [M+H] ⁺	
4-94	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 4H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,76 (dt, J = 13,2, 4,1 Hz, 2H), 3,52 (ddd, J = 13,6, 9,6, 4,9 Hz, 2H), 2,87 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₂ S 428,1 encontrado 429,1 [M+H] ⁺	
4-95	 (4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,01 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,88 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,65 (ddd, J = 19,4, 7,6, 4,7 Hz, 4H), 3,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,94 – 1,60 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₂ S 387,2 encontrado 388,2 [M+H] ⁺	
4-96	 4-(1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)tiomorfolino 1,1-dióxido	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,24 – 3,09 (m, 10H), 2,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₃ S ₂ 490,2 encontrado 491,2 [M+H] ⁺	

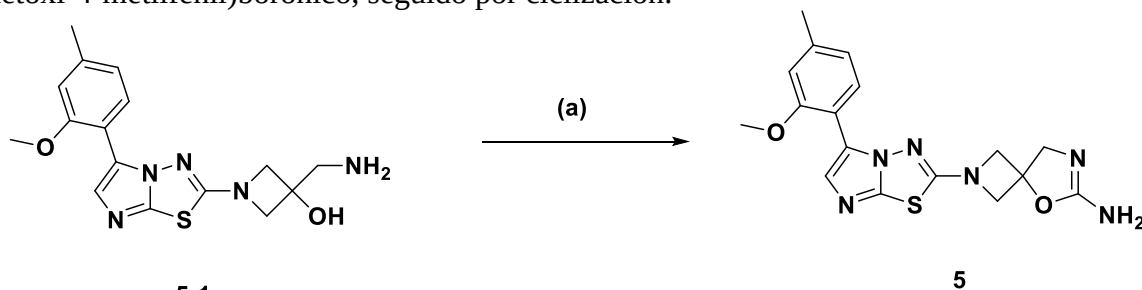
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
4-97	 (4-amino-1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,66 (dt, J = 7,3, 4,6 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,86 (ddd, J = 14,0, 9,0, 5,3 Hz, 2H), 1,66 (dt, J = 13,9, 4,5 Hz, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₂ S 374,1 encontrado 375,2 [M+H] ⁺	
4-98	 (4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24 – 8,07 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (dt, J = 12,1, 5,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,53 (ddd, J = 13,1, 8,8, 3,9 Hz, 2H), 1,97 – 1,77 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺	
4-99	 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxi-5-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02 – 7,90 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,06 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56 – 3,40 (m, 5H), 2,84 (q, J = 6,0, 5,5, 5,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,75 – 1,65 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 391,2 encontrado 391,8 [M+H] ⁺	
4-100	 (4-amino-1-(5-(2-etoxi-4-fluorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,18 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (dt, J = 13,7, 5,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,53 (ddd, J = 13,3, 8,8, 4,0 Hz, 2H), 1,99 – 1,76 (m, 4H), 1,41 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 391,2 encontrado 392,4 [M+H] ⁺	
4-101	 4-(aminometil)-1-(5-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 7,50 (s, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (dt, J = 13,3, 4,2 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J = 13,6, 9,6, 4,7 Hz, 2H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₃ S 389,2 encontrado 390,152 [M+H] ⁺	
4-102	 N-((3aR,7aR)-2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3a-carboxamide	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,67 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 – 3,64 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 10,4, 7,9 Hz, 2H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₃ FN ₆ O ₂ S 430,2 encontrado 431,2 [M+H] ⁺	

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
	fluoro-2- metoxifenil)imidazo[2,1- b][1,3,4]tiadiazol-2- il)octahidro-3aH- pirrolo[3,4-c]piridin-3a- il)acetamida	2H), 3,29 – 3,06 (m, 3H), 2,75 (td, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 2,13 (qt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,78 (q, J = 4,7 Hz, 1H).		

Ejemplo 5-0: 2-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5-oxa-2,7-diazaespiro[3,4]oct-6-en-6-amina

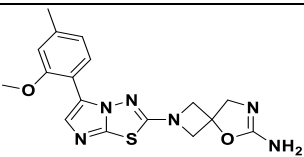
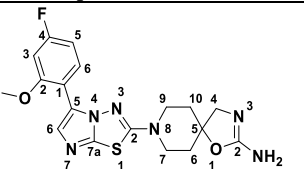
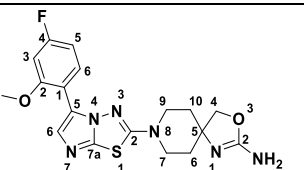
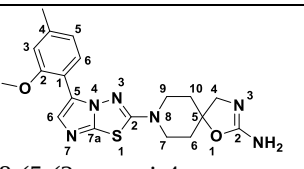


[00166] El Compuesto 5-0 fue preparado mediante la misma ruta usada para preparar el Compuesto 4-0, usando terc-butil ((3-hidroxiazetidín-3-il)metil)carbamato, Compuesto 1 y ácido (2-metoxi-4-metilfenil)borónico, seguido por ciclización.

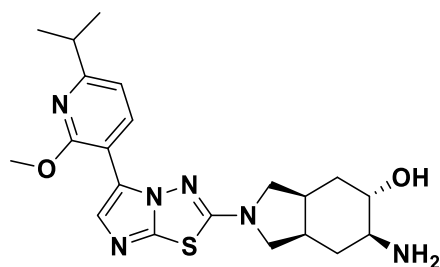


[00167] El Compuesto 5-1 (38 mg, 0,091 mmol) y K₂CO₃ (50,2 mg, 0,363 mmol) fueron agitados en DMSO anhidro (1 mL), a lo que siguió la adición de bromuro de cianógeno (14,43 mg, 0,136 mmol), la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción fue filtrada y purificada por HPLC preparativa. Las fracciones resultantes en solución de ácido fórmico fueron tratadas con Na₂CO₃ acuoso hasta que el pH fue altamente básico (pH >11). Luego la solución fue extraída dos veces con EtOAc, lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada para obtener 6,3 mg del Compuesto 5-0 como un sólido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,50 – 4,21 (m, 4H), 3,86 (s, 5H), 2,35 (s, 3H). LC-MS = 371,1 [M+H]⁺.

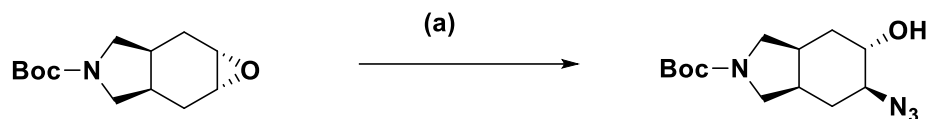
[00168] Los siguientes compuestos fueron preparados por la misma ruta usada para preparar el Compuesto 5-0, usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
5-0	 2-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5-oxa-2,7-diazaespiro[3,4]oct-6-en-6-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,50 – 4,21 (m, 4H), 3,86 (s, 5H), 2,35 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₂ S 370,1 encontrado 371,1 [M+H] ⁺
5-2	 8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]dec-2-en-2-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,52 – 3,46 (m, 4H), 2,28 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,24 – 2,13 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₉ FN ₆ O ₂ S 402,1 encontrado 403,1 [M+H] ⁺
5-3	 8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4,5]dec-1-en-2-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,90 (d, J = 3,7 Hz, 5H), 3,63 – 3,51 (m, 4H), 1,73 (ddd, J = 13,6, 8,7, 5,2 Hz, 2H), 1,63 – 1,57 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₁₉ FN ₆ O ₂ S 402,1 encontrado 403,1 [M+H] ⁺
5-4	 8-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]dec-2-en-2-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,93 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,52 – 3,43 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,92 (s, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₂ S 398,2 encontrado 399,2 [M+H] ⁺

Ejemplo 6-0: (3a*S*,5*S*,6*S*,7a*R*)-6-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1*H*-isoindol-5-ol

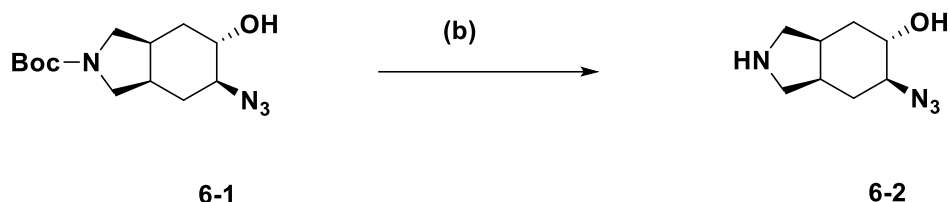


[00169] El Compuesto 6-0 fue preparado de la siguiente manera:

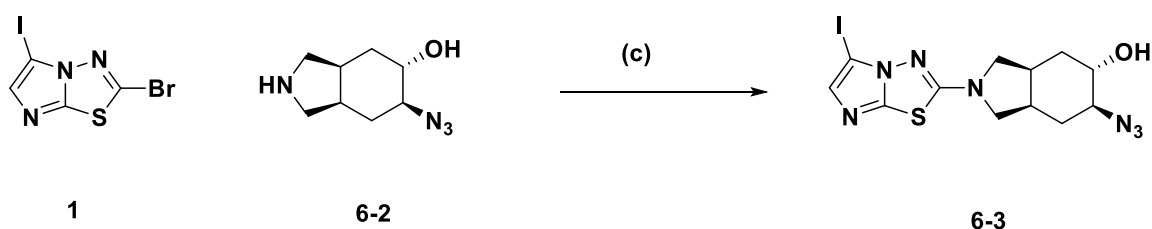


6-1

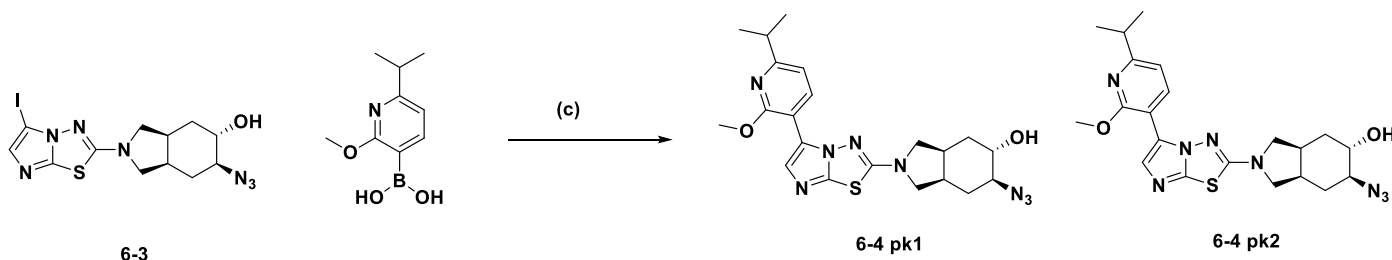
[00170] Una solución de terc-butil (1aR,2aR,5aS,6aS)-octahidro-4H-oxireno[2,3-f]isoindol-4-carboxilato (500 mg, 2,089 mmol) en MeOH (10 mL) y H₂O (2 mL) fue tratada con NaN₃ (679 mg, 10,45 mmol) y NH₄Cl (224 mg, 4,18 mmol). La reacción fue calentada a 65 °C durante 18 horas y luego enfriada a temperatura ambiente, concentrada para eliminar el MeOH y extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas in vacuo para obtener un aceite que se cristalizó en reposo. El residuo fue recogido en Et₂O y el sólido resultante fue aislado por filtración y secado para obtener 289 mg del Compuesto 6-1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,15 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 3,31 – 3,20 (m, 3H), 3,06 (dd, J = 11,2, 5,9 Hz, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,17 (dd, J = 11,5, 6,2 Hz, 1H), 1,89 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,17 – 1,04 (m, 1H).



[00171] El Compuesto 6-1 (289 mg, 1,024 mmol) fue tratado con HCl (1 M en dioxano) (4 mL, 4,00 mmol). La reacción fue sellada y agitada a 20 °C durante 3 horas. La reacción fue concentrada in vacuo bajo una corriente de N₂ para obtener 222 mg del Compuesto 6-2.

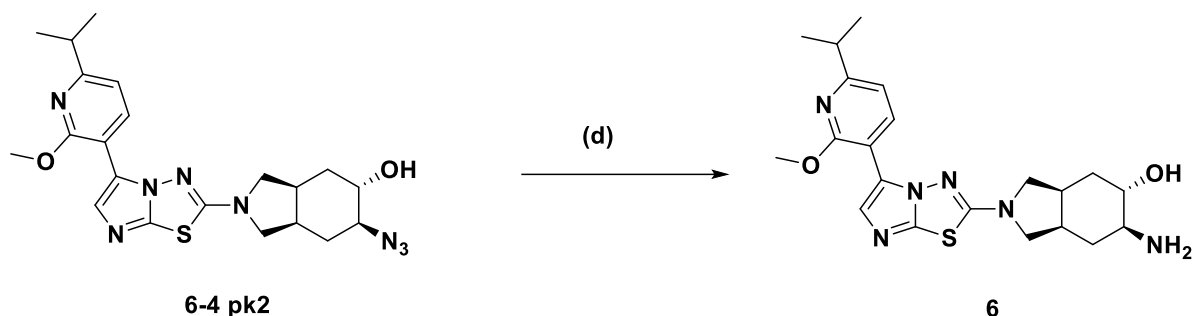


[00172] A una solución del Compuesto 1 (335 mg, 1,015 mmol) y Compuesto 6-2 (222 mg, 1,015 mmol) en MeCN (4 mL) se agregó DIPEA (0,544 mL, 3,05 mmol). La reacción fue sellada y agitada a 100 °C durante 2 horas, luego fue enfriada a temperatura ambiente y purificada por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para obtener 349 mg del Compuesto 6-3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,08 (s, 1H), 5,27 – 5,12 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 3,3, 9,1 Hz, 2H), 3,43 (dt, J = 5,6, 10,2 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 1H), 1,61 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,31 – 1,16 (m, 1H). LC-MS = 432,1 [M+H]⁺.



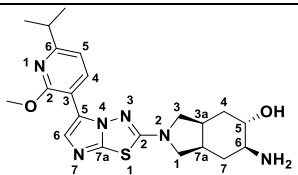
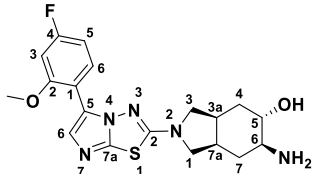
[00173] Una mezcla del Compuesto 6-3 (149 mg, 0,346 mmol), ácido (6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)borónico (135 mg, 0,691 mmol), complejo PdCl₂(dppf)-DCM (28,2 mg, 0,035 mmol), y K₃PO₄ (220 mg, 1,037 mmol) fue lavada con N₂ durante unos pocos minutos, luego se agregaron dioxano (2,5 mL) y H₂O (0,5 mL). El vial fue lavado con N₂ durante un minuto adicional, luego se selló y calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción fue concentrada in vacuo y purificada por cromatografía de fase normal (columna de 24 g) con un gradiente de corrida de 0-60% (3:1 EtOAc:EtOH)/heptano. Las fracciones fueron combinadas, concentradas in vacuo, luego trituradas a partir de DCM/heptano dos veces, luego MeOH/heptano. El producto resultante fue

separado por separación quiral (Método 8) para obtener 18,2 mg del Compuesto 6-4 Pico 1 y 17,3 mg del Compuesto 6-4 Pico 2.

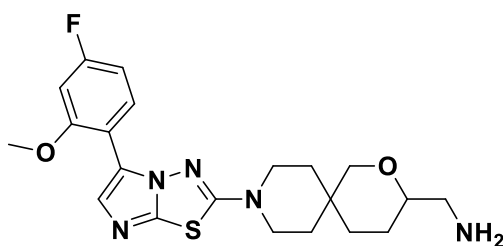


[00174] A una solución del estereoisómero simple Compuesto 6-4 pk2 (17,3 mg, 0,038 mmol) en THF (1 mL) y H₂O (0,2 mL) se agregó Ph₃P (15 mg, 0,057 mmol). La reacción luego fue calentada a 40 °C durante 2 horas. Se agregó más Ph₃P (15 mg, 0,057 mmol) y se calentó hasta 50 °C durante 12 horas. La reacción fue concentrada in vacuo y purificada por HPLC preparativa para obtener 9,5 mg del Compuesto 6. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,64 (qd, J = 9,7, 8,7, 4,0 Hz, 3H), 3,44 – 3,31 (m, 2H), 2,98 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,48 (dd, J = 12,4, 5,8 Hz, 1H), 2,09 (q, J = 6,0, 4,8 Hz, 1H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,35 (q, J = 12,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LC-MS = 429,2 [M+H]⁺.

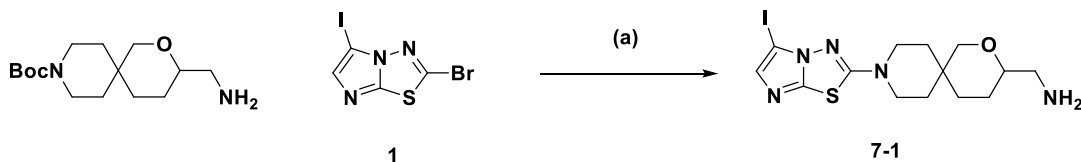
[00175] Los siguientes compuestos fueron preparados por la misma ruta usada para preparar el Compuesto 6-0, usando materiales de partida adecuados:

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
6-5	 (3aS,5S,6S,7aR)-6-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol;	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,63 (dq, J = 9,0, 4,6, 3,4 Hz, 3H), 3,41 – 3,31 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,47 (dt, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,98 (dt, J = 13,3, 4,6 Hz, 1H), 1,64 (ddd, J = 13,7, 11,3, 5,4 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₂ S 428,2 encontrado 429,2 [M+H] ⁺
6-6	 (3aS,5S,6S,7aR)-6-amino-2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,64 (dp, J = 15,4, 5,6 Hz, 3H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,48 (dd, J = 12,4, 5,7 Hz, 1H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,98 (dt, J = 13,1, 4,6 Hz, 1H), 1,64 (ddd, J = 13,7, 11,3, 5,4 Hz, 1H), 1,35 (q, J = 12,8 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 403,2 encontrado 404,1 [M+H] ⁺

Ejemplo 7-0: (9-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-oxa-9-azaespiro[5,5]undecan-3-il)metanamina

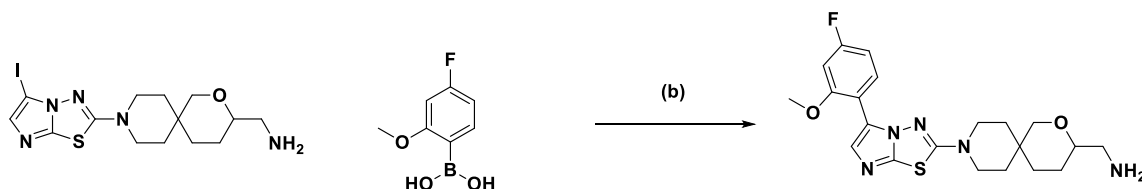


[00176] El Compuesto 7-0 fue preparado de la siguiente manera:



[00177] A una solución de terc-butil 3-(aminometil)-2-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato (100 mg, 0,352 mmol) en MeOH (1 mL) se agregó 4M de HCl en dioxano (1,319 mL, 5,27 mmol) y se agitó durante 1 hora. La suspensión blanca resultante fue concentrada in vacuo, luego fue parcialmente disuelta en EtOH (1 mL) y se agregaron Compuesto 1 (116 mg, 0,352 mmol) y DIPEA (0,184 mL, 1,055 mmol). La suspensión resultante fue calentada a 80 °C durante 18 horas. La mezcla fue apagada con una solución saturada de NaHCO₃ y fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas

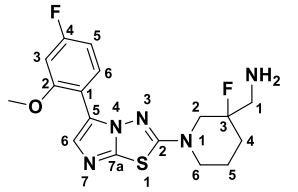
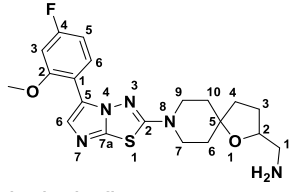
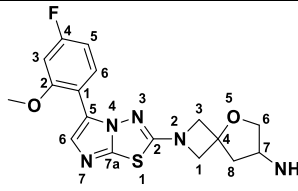
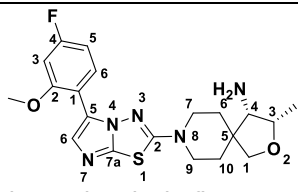
in vacuo. El producto fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g), con un gradiente de corrida de 0-20% (DCM/(DCM/MeOH 8/2)) para obtener 59 mg del Compuesto 7-1 como una espuma beige. ^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 7,04 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 4H), 3,33 (dt, J = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 1,91 (dt, J = 13,3, 3,2 Hz, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,52 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 3H). LC-MS = 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



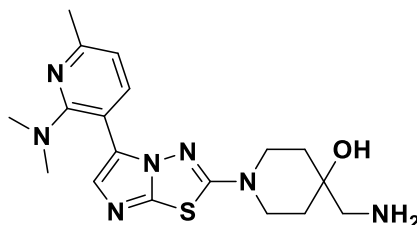
[00178] A una solución del Compuesto 7-1 (59 mg, 0,136 mmol) y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (30,1 mg, 0,177 mmol) en dioxano se agregaron Na_2CO_3 (477 μL , 0,953 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (4,78 mg, 6,81 μmol) bajo argón. La reacción fue calentada a 100 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla fue apagada con una solución saturada de NaHCO_3 y luego se agregó EtOAc. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa para obtener 7,1 mg del Compuesto 7-0 como un sólido. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,89 - 3,86 (m, 3H), 3,56 - 3,43 (m, 8H), 3,19 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 1,91 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,76 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,55 - 1,34 (m, 5H). LC-MS = 432,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00179] Los siguientes compuestos fueron preparados por la misma ruta usada para preparar el Compuesto 7-0, usando materiales de partida adecuados:

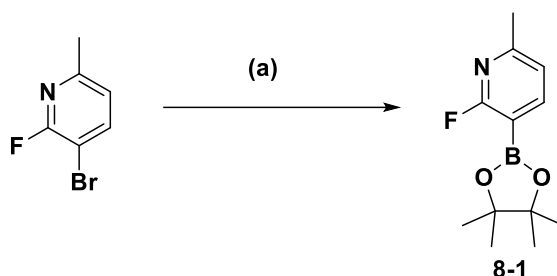
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
7-2	(3-amino-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-yl)azetidin-3-yl)metanol	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,00 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 374,2, encontrado 375,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
7-3	 (3-fluoro-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-il)metanamina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25 – 8,14 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 33,3, 14,2 Hz, 1H), 3,36 – 3,15 (m, 3H), 2,05 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,89 – 1,67 (m, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₉ F ₂ N ₅ O S 379,1, encontrado 380,1 [M+H] ⁺
7-4	 (8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-2-il)metanamina	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 – 3,48 (m, 4H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 1,88 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 5H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₄ FN ₅ O ₂ S 417,2 encontrado 418,2 [M+H] ⁺
7-5	 2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-7-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (s, 2H), 8,13 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 8,9, 4,0 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 9,7, 5,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,83 (dd, J = 9,7, 3,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 14,5, 7,9 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 14,4, 3,9 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S 375,1 encontrado 376,1 [M+H] ⁺
7-6	 (3S,4S)-8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,31 (ddt, J = 14,1, 11,1, 3,7 Hz, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 3H), 1,65 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₄ FN ₅ O ₂ S 417,2 encontrado 418,2 [M+H] ⁺

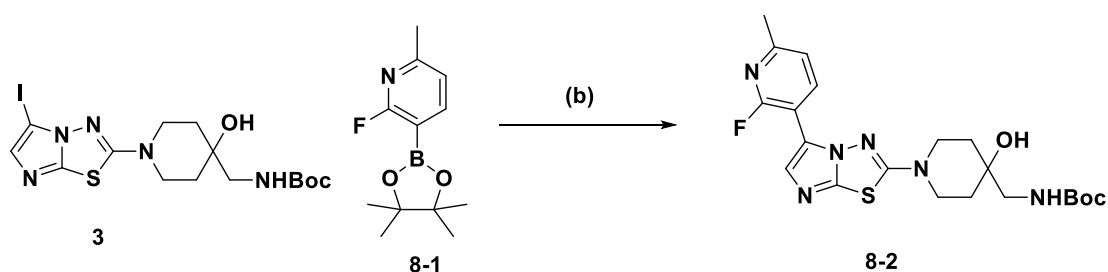
Ejemplo 8-0: 4-(aminometil)-1-(5-(2-(dimetilamino)-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol



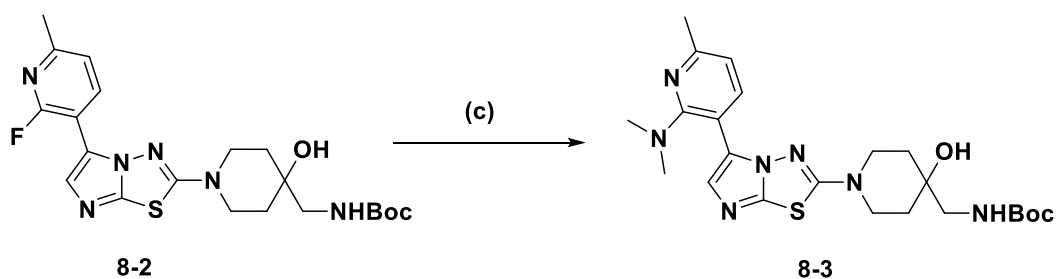
[00180] El Compuesto 8-0 fue preparado de la siguiente manera :



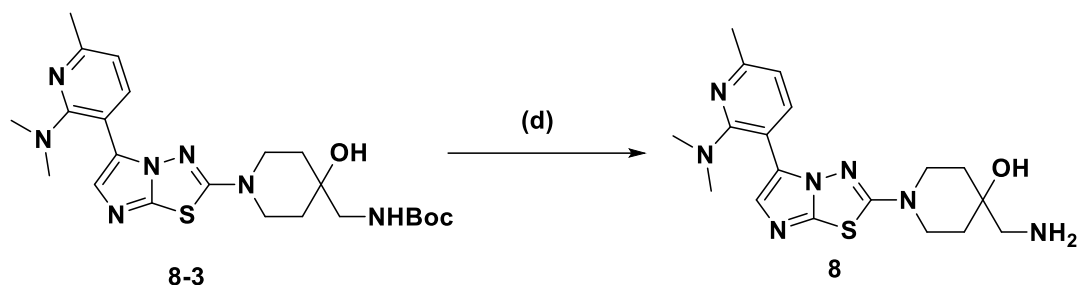
[00181] A una solución de 3-bromo-2-fluoro-6-metilpiridina (100 mg, 0,526 mmol) en dioxano (2,6 mL) se agregaron B_2Pin_2 (200 mg, 0,789 mmol), KOAc (129 mg, 1,316 mmol) y complejo $PdCl_2(dppf)-DCM$ (38,5 mg, 0,053 mmol) bajo argón. La reacción fue calentada a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y luego diluida con EtOAc. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-10% MeOH/DCM para obtener 86 mg del Compuesto 8-1 como un aceite. LC-MS = 238,4 $[M+H]^+$.



[00182] A una solución del Compuesto 3 (50 mg, 0,104 mmol) y Compuesto 8-1 (32,1 mg, 0,136 mmol) en dioxano (1 mL) se agregaron Na_2CO_3 (0,365 mL, 0,730 mmol) y $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (3,66 mg, 5,22 μ mol) bajo argón. La reacción fue calentada a 100 °C durante 2 horas. La mezcla fue apagada con una solución saturada de $NaHCO_3$ y luego diluida con EtOAc. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-20% MeOH/DCM para obtener 36 mg del Compuesto 8-2 como un sólido. LC-MS = 463,2 $[M+H]^+$.

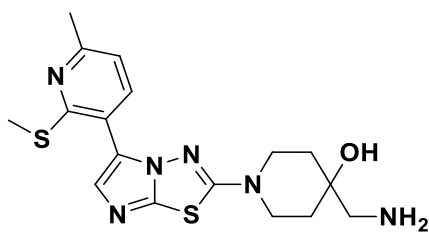


[00183] Una solución del Compuesto 8-2 (40 mg, 0,065 mmol) en 2 M de dimetilamina en THF (1 mL, 2,000 mmol) fue calentada a 140 °C durante 6 horas bajo MW. Se agregaron 2M más de dimetilamina (500 µL) y la reacción fue agitada durante 2 horas a 140 °C. La solución resultante fue concentrada in vacuo y purificada por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-20% MeOH/DCM para obtener 30 mg del Compuesto 8-3. LC-MS = 488,0 [M+H]⁺.

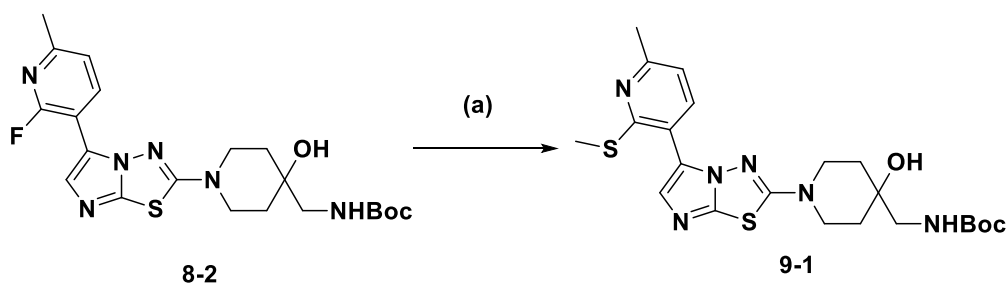


[00185] A una solución del Compuesto 8-3 (30 mg, 0,062 mmol) en MeOH (2 mL), se agregó 4 M de HCl en THF (200 µL, 0,800 mmol). La reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente y luego concentrada in vacuo. El producto resultante fue purificado por HPLC preparativa para obtener 26 mg del Compuesto 8 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 7,35 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,63 (dt, J = 13,2, 4,2 Hz, 2H), 3,44 (dt, J = 13,7, 7,1 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 1,68 (t, J = 6,0 Hz, 4H). LC-MS = 388,0 [M+H]⁺.

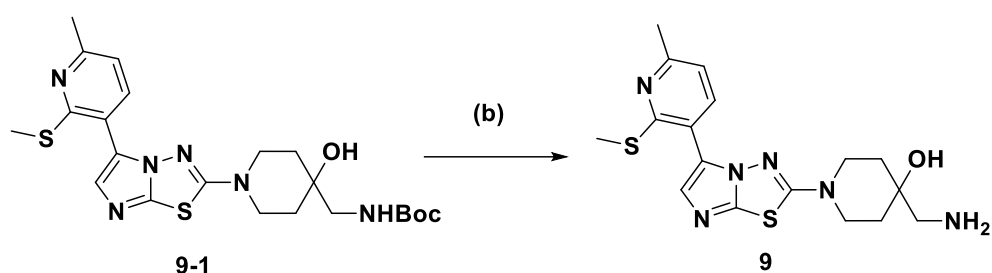
Ejemplo 9-0: 4-(aminometil)-1-(5-(6-metil-2-(metiltio)piridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol



[00186] El Compuesto 9-0 fue preparado de la siguiente manera :

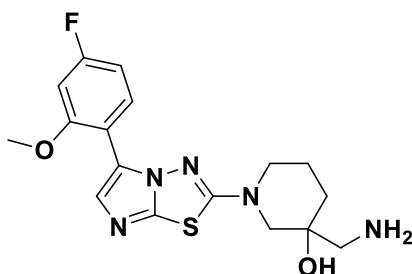


[00187] Una solución del Compuesto 8-2 (50 mg, 0,108 mmol) y metanotiol, sal de sodio (37,9 mg, 0,540 mmol) en THF (2 mL) fue calentada a 120 °C durante 1 hora. Se agregó más metanotiol sal de sodio (20 mg) y la reacción fue calentada durante 1 hora a 120 °C. La mezcla fue apagada con una solución saturada de NaHCO₃ y diluida con EtOAc. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/Ciclohexano para obtener 10 mg del Compuesto 9-1 como un aceite. LC-MS = 491,2 [M+H]⁺.

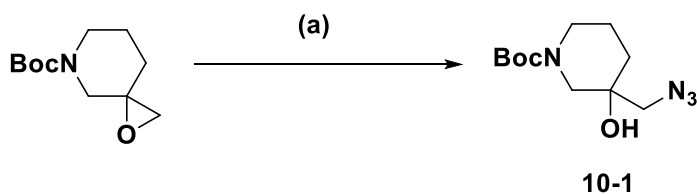


[00188] Una solución del Compuesto 9-1 (10 mg, 0,020 mmol) y 4 M de HCl en THF (500 µL, 2,000 mmol) en MeOH (1 mL) fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución resultante fue concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa para obtener 3,7 mg del Compuesto 9-0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,8Hz, 1H), 3,61 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 2,82 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 12,4 Hz, 4H). LC-MS = 391,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 10-0: 3-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol



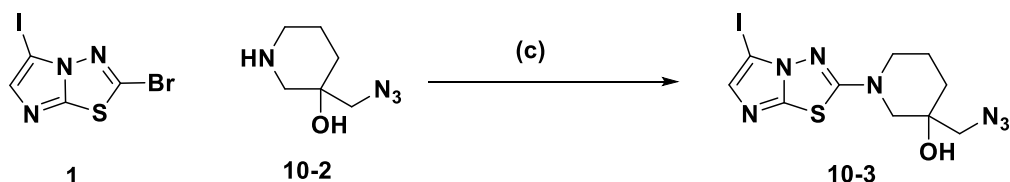
[00189] El Compuesto 10-0 fue preparado de la siguiente manera :



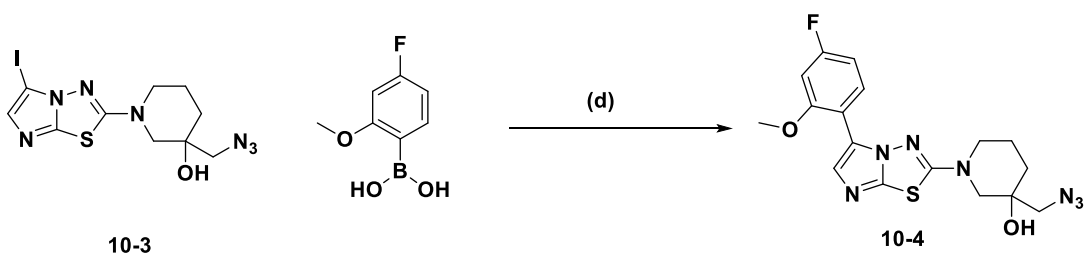
[00190] Una mezcla de terc-butil 1-oxa-5-azaespiro[2,5]octano-5-carboxilato (500 mg, 2,344 mmol) en MeOH (10 mL) y H₂O (2 mL) fue tratada con NaN₃ (762 mg, 11,72 mmol) y NH₄Cl (251 mg, 4,69 mmol). La reacción fue calentada a 65 °C durante 18 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, concentrada in vacuo para eliminar el MeOH y extraída con DCM. La capa orgánica fue pasada por un separador de fases y concentrada in vacuo para obtener 616,6 mg del Compuesto 10-1 como un aceite. LC-MS = 257,4 [M+H]⁺.



[00191] Una mezcla del Compuesto 10-1 (616 mg, 2,403 mmol) en HCl en dioxano (4 mL, 16,00 mmol) fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue secada bajo corriente de N₂ para obtener 570,9 mg del Compuesto 10-2. LC-MS = 157,3 [M+H]⁺.

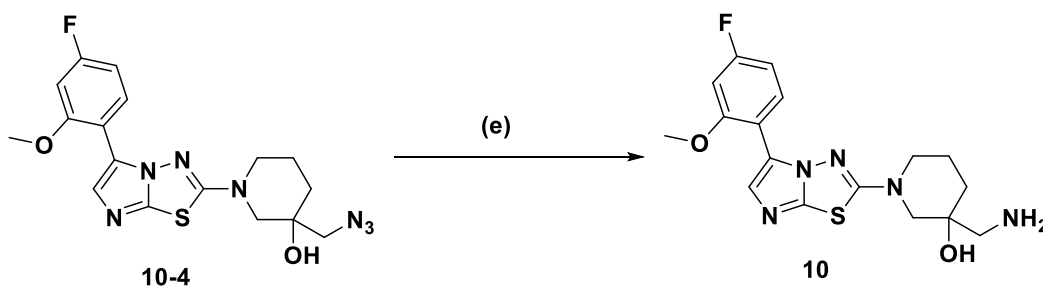


[00192] A una mezcla del Compuesto 1 (793 mg, 2,403 mmol) y Compuesto 10-2 (463 mg, 2,403 mmol) en MeCN (10 mL), se agregó DIPEA (1,287 mL, 7,21 mmol). La reacción fue calentada a 100 °C durante 18 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y fue purificada por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para obtener 789,7 mg del Compuesto 10-3. LC-MS = 406,1 [M+H]⁺.



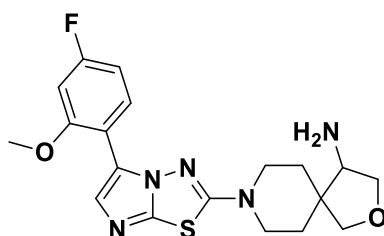
[00193] Una mezcla del Compuesto 10-3 (180 mg, 0,444 mmol), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (113 mg, 0,666 mmol), y complejo PdCl₂(dppf)-DCM (16,25 mg, 0,022 mmol) fue colocada bajo una atmósfera de N₂. Luego se agregaron dioxano (2 mL) y 2 M de K₃PO₄ (0,755 mL, 1,510 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 90 °C durante 18 horas. Luego se agregaron 1,5 equiv. de ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (113 mg, 0,666 mmol) y

0,05 equiv. de complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (16,25 mg, 0,022 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a 90 °C durante 5 horas. La solución fue diluida en MeOH/DCM, filtrada sobre una almohadilla de CELITE y concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para obtener 20,6 mg del Compuesto 10-4. LC-MS = 404,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

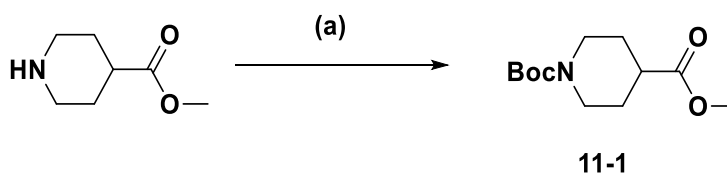


[00194] A una solución del Compuesto 10-4 (20,6 mg, 0,051 mmol) en THF (2 mL) y H_2O (0,050 mL), se agregó trifenilfosfano, unido a polímero (20,09 mg, 0,077 mmol) (~3 mmol/g de carga de modo que se agregaron 26 mg para 0,077 mmol). La reacción fue colocada en un agitador durante 18 horas. Luego se agregaron 75 mg de trifenilfosfano, unido a polímero (20,09 mg, 0,077 mmol) y se colocó en un agitador durante 18 horas más. La reacción fue filtrada y concentrada bajo N_2 . El material crudo resultante fue purificado por HPLC preparativa para obtener 1,9 mg del Compuesto 10. ^1H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 8,26 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,86 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,41 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,82 (dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz, 3H). LC-MS = 378,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11-0: 8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-4-amina

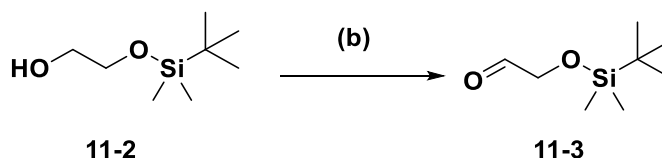


[00195] El Compuesto 11-0 fue preparado de la siguiente manera:

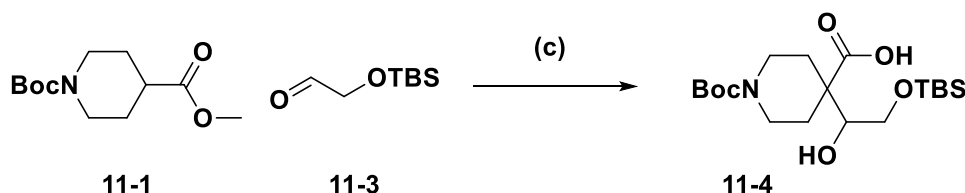


[00196] A una solución de metil piperidina-4-carboxilato (10,0 g, 69,84 mmol) en DCM (200 mL), se agregaron $(\text{Boc})_2\text{O}$ (24,07 mL, 104,76 mmol) y Et_3N (19,63 mL, 139,68 mmol) a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue diluida con DCM (100 mL), lavada con H₂O (50 mL) y solución salina (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo para obtener 16,5 g del Compuesto 11-1 como un líquido marrón claro, que fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,83 (dt, J = 13,2, 3,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,81 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,54 (dt, J = 11,1, 3,9 Hz, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 2H), 1,44 – 1,32 (m, 11H). LC-MS = 144,2 [M+H-Boc]⁺, tiempo de retención = 1,24 minutos (Método N).

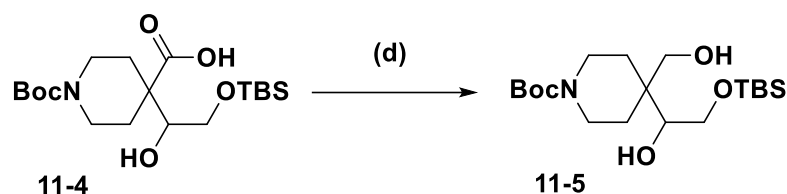


[00197] A una solución de dicloruro de oxalilo (13,37 mL, 155,96 mmol) en DCM (500 mL), se agregó DMSO anhidro (24,17 mL, 340,27 mmol) por goteo a -78°C y la mezcla fue agitada a -78°C durante 30 minutos. Una solución de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol Compuesto 11-2 (25,0 g, 141,78 mmol) en DCM (100 mL) fue agregada a la mezcla a -78°C y agitada durante 30 minutos. Se agregó Et₃N (98,81 mL, 708,89 mmol) y la reacción fue agitada a -78°C durante 1 hora más. La mezcla de reacción fue acidificada con solución acuosa de HCl 2 N a pH = 4 y luego extraída con DCM (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 24,5 g del Compuesto 11-3 como un aceite. Este fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

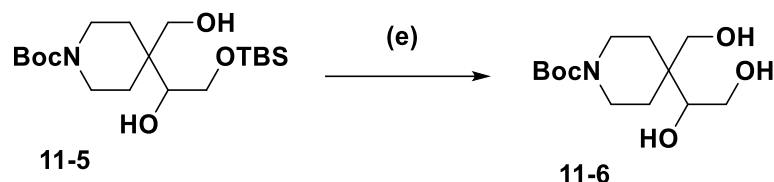


[00198] A una solución del Compuesto 11-1 (6,3 g, 25,89 mmol) en THF anhidro (70 mL), se agregó 1,0 M LiHMDS (31,07 mL, 31,07 mmol) por goteo a -78°C y la mezcla fue agitada a 0 °C durante 1 hora. La solución anaranjada resultante fue nuevamente enfriada a -78°C y se agregó una solución del Compuesto 11-3 (7,49 g, 42,98 mmol) en THF anhidro (30 mL). La mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH₄Cl y extraída con Et₂O (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (50 mL) y solución salina (50 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 6,3 g del Compuesto 11-4 como un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,11 – 4,99 (m, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,56 – 3,39 (m, 3H), 1,90 –

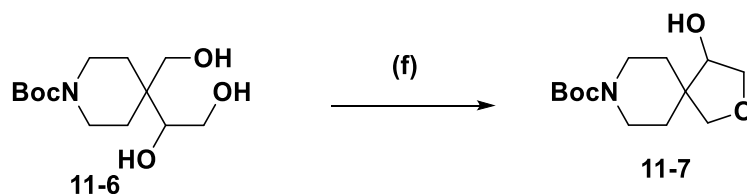
1,75 (m, 2H), 1,68 – 1,42 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H). LC-MS = 318,2 [M+H-Boc]⁺, tiempo de retención = 1,539 minutos.



[00199] A una solución del Compuesto 11-4 (21,5 g, 51,48 mmol) en THF anhidro (150 mL), se agregó LiBH₄ (4,49 g, 205,93 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C, se agregó NaHCO₃:H₂O (1:2, 50 mL) acuosa, saturada y la mezcla resultante fue agitada hasta que disminuyó el burbujeo. La mezcla fue diluida con EtOAc (200 mL) y la mezcla fue filtrada. La capa orgánica fue separada, y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 20,0 g del Compuesto 11-5 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,63 – 4,51 (m, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 2H), 4,15 – 3,93 (m, 1H), 3,82 – 3,36 (m, 6H), 1,54 – 1,30 (m, 12H), 0,86 (s, 9H), 0,05 – -0,00 (m, 6H). LC-MS = 290,2 [M+H-Boc]⁺, tiempo de retención = 1,412 minutos.

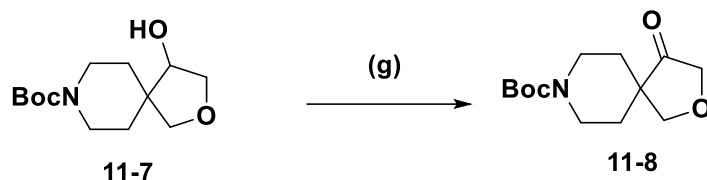


[00200] A una solución del Compuesto 11-5 (20,0 g, 51,33 mmol) en THF anhidro (200 mL), se agregó 1,0 M de TBAF en THF (77 mL, 77,0 mmol) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora. La mezcla de reacción fue tratada con NaHCO₃:H₂O saturada, acuosa (1:2, 60 mL) y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 9,6 g del Compuesto 11-6 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,56 (t, J = 5,1, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 4,8, 4,8 Hz, 2H), 4,12 – 4,03 (m, 1H), 3,59 – 3,45 (m, 2H), 3,42 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,52 – 1,25 (m, 13H). LC-MS = 176,2 [M+H-Boc]⁺, tiempo de retención = 1,04 minutos.

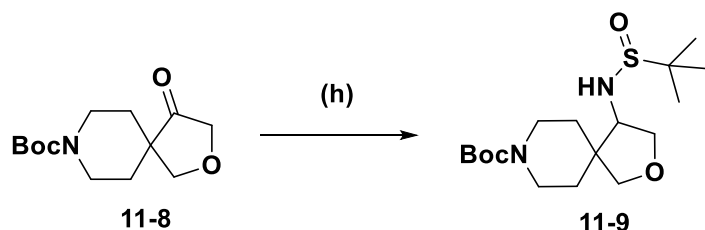


[00201] A una suspensión de NaH al 60% (4,88 g, 122,03 mmol) en THF anhidro (100 mL), se agregó una solución del Compuesto 11-6 (9,6 g, 34,87 mmol) en THF anhidro (60 mL) por goteo a

0 °C, seguida por una solución de TsCl (6,65 g, 34,87 mmol) en THF anhidro (40 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH₄Cl a -20 °C y se agitó hasta que cesó el burbujeo. Luego la capa acuosa fue extraída con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 5,0 g del Compuesto 11-7 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 4H), 3,39 – 3,34 (m, 2H), 2,90 – 2,63 (m, 3H), 1,54 – 1,20 (m, 13H). LC-MS = 158,2 [M+H-Boc]⁺, tiempo de retención = 1,11 minutos.

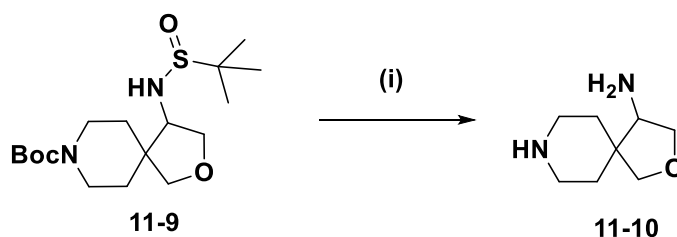


[00202] A una solución del Compuesto 11-7 (5,0 g, 19,43 mmol) en DCM (100 mL), se agregó DMP (12,36 g, 29,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con Na₂S₂O₃ saturado (100 mL) a 0 °C, luego la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con DCM (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con una solución saturada de NaHCO₃ (50 mL), H₂O (50 mL) y solución salina (50 mL), secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo y purificada por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 10 % EtOAc/hexano para obtener 3,8 g del Compuesto 11-8 como un sólido. LC-MS = 156,15 [M+H-Boc]⁺, tiempo de retención = 1,20 minutos (Método O).

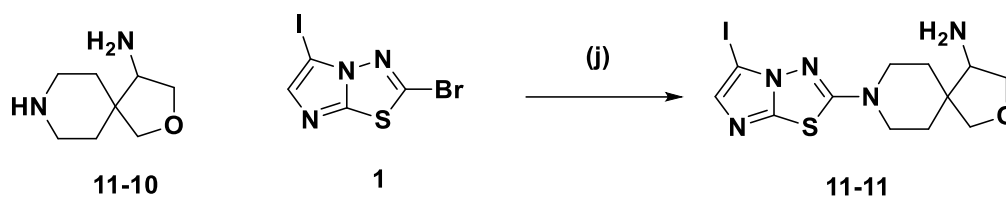


[00203] A una solución del Compuesto 11-8 (3,8 g, 14,88 mmol) en THF (80 mL), se agregaron Ti(OEt)₄ (12,57 mL, 59,53 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (2,71 g, 22,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se agregó LiBH₄ (0,402 g, 18,46 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue apagada con MeOH y luego fue concentrada in vacuo. El residuo resultante fue diluido con solución salina y extraído con EtOAc (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo y purificadas por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 2% MeOH/DCM para obtener 1,5 g del Compuesto 11-9 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,32 – 5,27 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,88 – 3,69 (m, 3H), 3,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,50 – 3,42 (m,

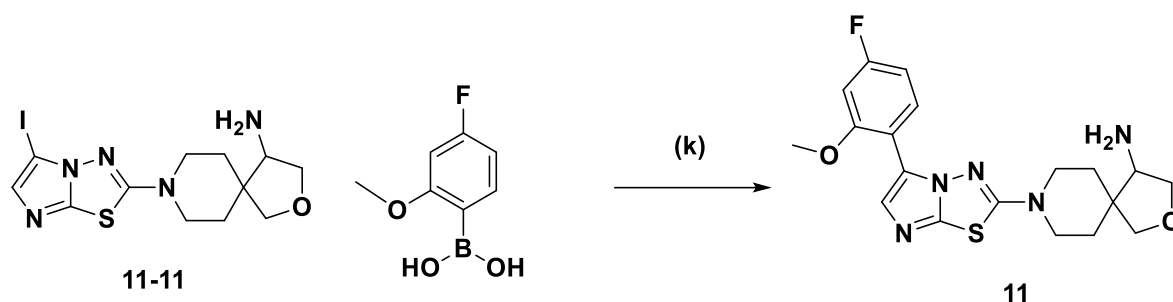
2H), 2,91 – 2,64 (m, 2H), 1,71 – 1,51 (m, 2H), 1,40 (d, J = 3,2 Hz, 11H), 1,14 – 1,08 (m, 9H). LC-MS = 261,2 [M+H-Boc]⁺, tiempo de retención = 1,175 minutos.



[00204] A una solución del Compuesto 11-9 (1,5 g, 4,16 mmol) en MeOH (10 mL), se agregaron 4 M de HCl en dioxano (10,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo. El material crudo fue triturado con Et₂O (2 x 20 mL), filtrado y secado para obtener 1,0 g del Compuesto 11-10 como un sólido. LC-MS = 157,2 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,295 minutos.



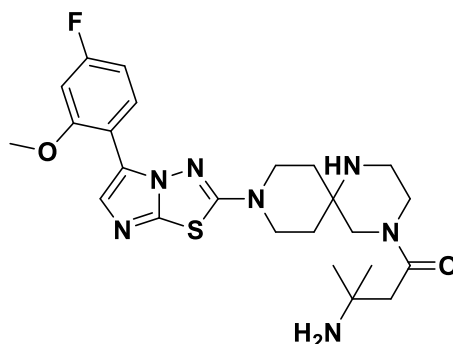
[00205] A una solución del Compuesto 11-10 (1,0 g, 4,36 mmol) en MeCN (10 mL), se agregaron Compuesto 1 (1,44 g, 4,36 mmol) y DIPEA (6,08 mL, 34,91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo, purificada por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 1-2% MeOH/DCM para obtener 0,80 g del Compuesto 11-11 como un sólido. LC-MS = 405,9 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,039 minutos.



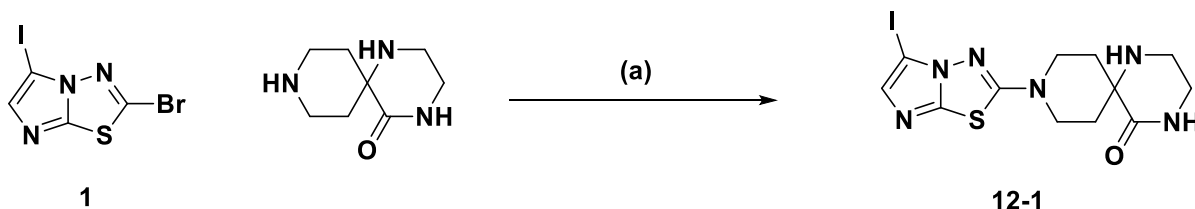
[00206] A una suspensión de K₃PO₄ (0,628 g, 2,96 mmol) en dioxano:H₂O (1:1) (10 mL, Compuesto 11-11 (0,8 g, 0,98 mmol), se agregaron ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (0,251 g, 1,48 mmol) y complejo PdCl₂(dppf)-DCM (0,080 g, 0,098 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (100 mL) lavada con H₂O (10 mL). La capa acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo, purificada por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 1-2 % MeOH/DCM para obtener 0,24 g del Compuesto 11 como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (dd, $J = 8,7, 6,8$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 11,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,91 (td, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 8,9, 6,5$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,78 – 3,60 (m, 4H), 3,39 – 3,33 (m, 3H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 1,88 – 1,62 (m, 2H), 1,58 – 1,43 (m, 2H). HPLC: 76,50 %, tiempo de retención = 5,249 minutos (Método W). LC-MS = 404,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,06 minutos.

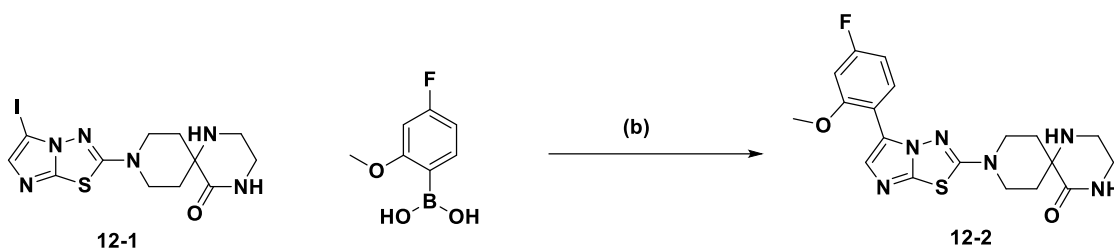
Compuesto 12-0: 3-amino-1-(9-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1,4,9-triazaespiro[5,5]undecan-4-il)-3-metilbutan-1-ona



[00207] El Compuesto 12-0 fue preparado de la siguiente manera :

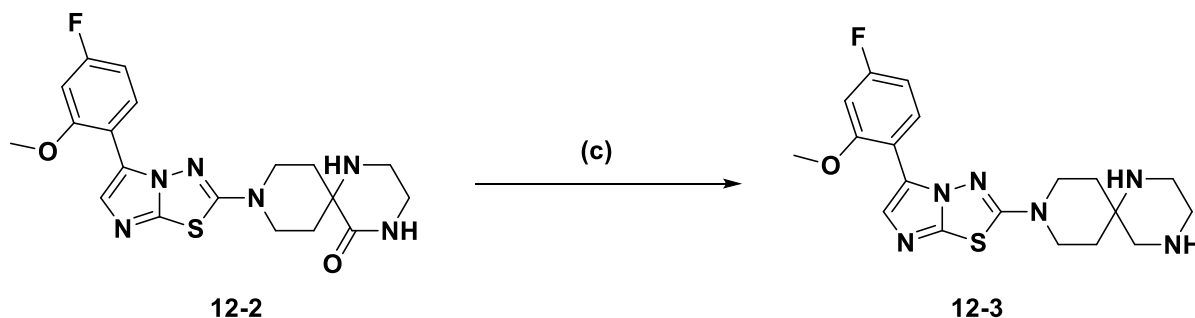


[00208] Una mezcla del Compuesto 1 (194 mg, 0,588 mmol) y 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecan-3-ona (150 mg, 0,619 mmol) en EtOH (3 mL) fue agitada a 100 °C durante 18 horas. La reacción fue concentrada in vacuo y purificada por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-20% MeOH/DCM para obtener el producto esperado que fue precipitado agregando MeCN, el sólido fue lavado con MeCN para obtener 242 mg del Compuesto 12-1 como un sólido. LC-MS = 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

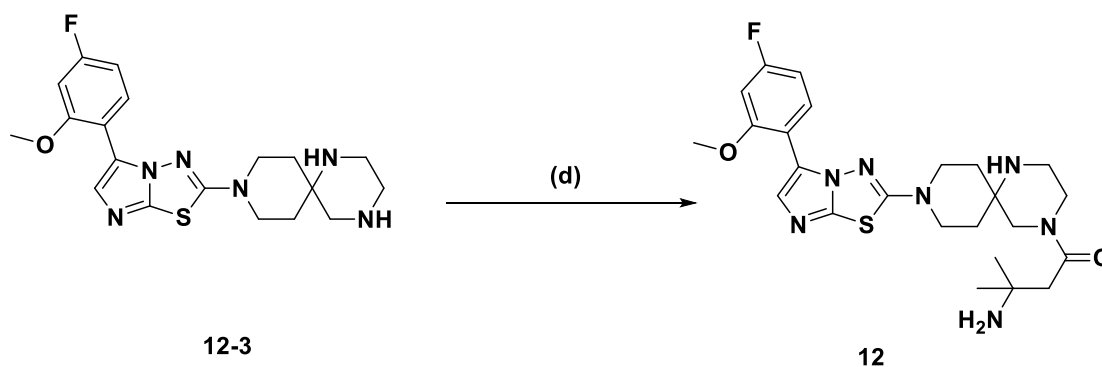


[00209] Una mezcla del Compuesto 12-1 (70 mg, 0,167 mmol), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (37,0 mg, 0,218 mmol) y Na_2CO_3 (2 M, 586 μL , 1,172 mmol) fue suspendida en dioxano (837 μL). La mezcla fue lavada con N_2 y se agregó $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (5,87 mg, 8,37 μmol). La reacción fue calentada a 100 °C durante 1 hora. La mezcla fue apagada con H_2O luego se

agregó EtOAc. El producto fue precipitado en la capa orgánica, luego fue filtrado y lavado con H₂O. El sólido resultante fue secado, luego triturado en MeCN, filtrado para obtener 39 mg del Compuesto 12-2 como un sólido. LC-MS = 417,4 [M+H]⁺.



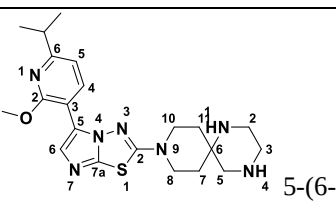
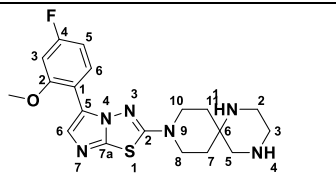
[00210] A una suspensión del Compuesto 12-2 (39 mg, 0,094 mmol) en THF anhidro (468 µL), se agregó complejo de borano-tetrahidrofurano (281 µL, 0,281 mmol) por goteo a 0 °C. La reacción fue entibiada a temperatura ambiente para obtener una solución clara. Luego de 2 horas, se agregó más complejo de borano-tetrahidrofurano (281 µL, 0,281 mmol) a 0 °C. La reacción fue entibiada a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La solución resultante fue apagada con 1 M de HCl a 0 °C. Luego se agregó una solución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a neutro. Luego se agregó EtOAc. Luego la capa orgánica fue separada, lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada. El material crudo resultante fue purificado por HPLC preparativa para obtener 8,4 mg del Compuesto 12-3. LC-MS = 403,4 [M+H]⁺.



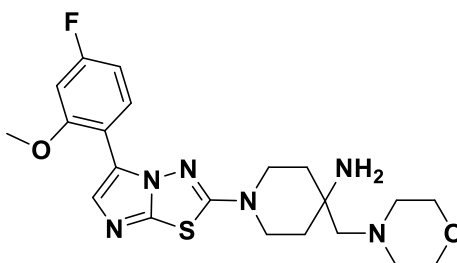
[00211] A una solución del Compuesto 12-3 (8,4 mg, 0,021 mmol) en DMF (1 mL), se agregaron ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (5,44 mg, 0,025 mmol), HATU (11,90 mg, 0,031 mmol) y Et₃N (8,68 µL, 0,063 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas. La mezcla fue apagada con una solución saturada de NH₄Cl, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada in vacuo para obtener un sólido. Luego el producto resultante fue disuelto en MeOH (1 mL) a lo que siguió la adición de 4 M de HCl (300 µL, 1,200 mmol). La reacción fue agitada durante 2 días. La solución resultante fue concentrada in vacuo y purificada por HPLC preparativa para obtener 3,7 mg del Compuesto 12. ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 8,23 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,95

(s, 5H), 3,89 – 3,84 (m, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 3,40 (t, J = 5,5Hz, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,16 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,43 (d, J = 8,1 Hz, 6H). LC-MS = 502,2 [M+H]⁺.

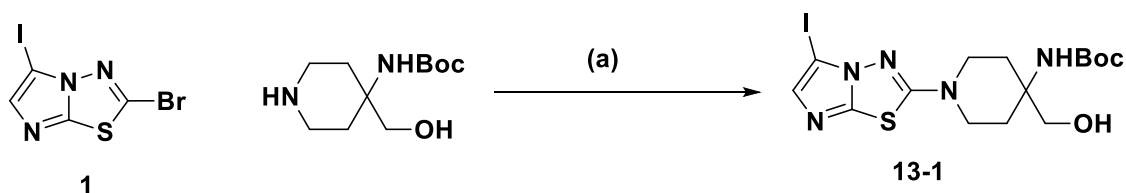
[00212] Los siguientes compuestos fueron preparados por la misma ruta usada para preparar el Compuesto 12-0, usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
12-4	 5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)-2-(1,4,9-triazaespiro[5,5]undecan-9-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,65 (ddd, J = 12,9, 7,7, 3,9 Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,41 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,01 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,20 - 2,01 (m, 4H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₉ N ₇ OS 427,2 encontrado 428,2 [M+H] ⁺
12-3	 5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(1,4,9-triazaespiro[5,5]undecan-9-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,44 (m, 12H), 1,92 (d, J = 7,4 Hz, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₃ FN ₆ OS 402,2 encontrado 403,4 [M+H] ⁺

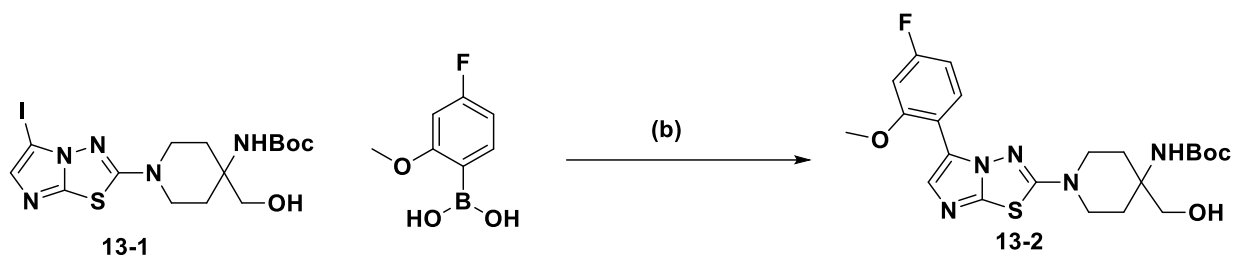
Ejemplo 13-0: 1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-(morfolinometil)piperidin-4-amina



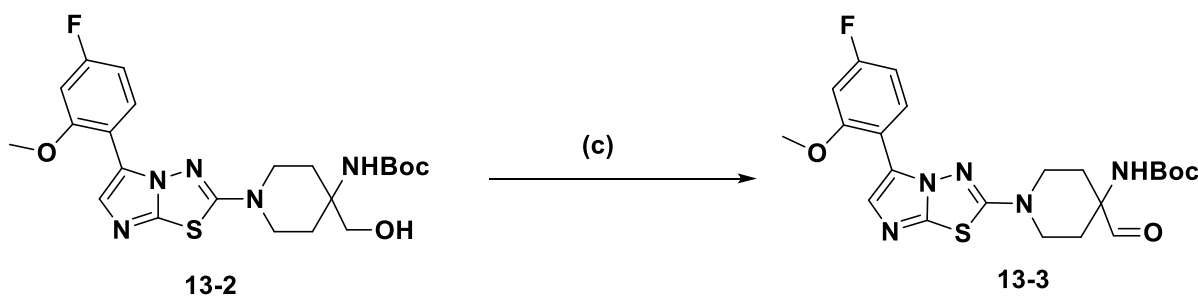
[00213] El Compuesto 13-0 fue preparado de la siguiente manera :



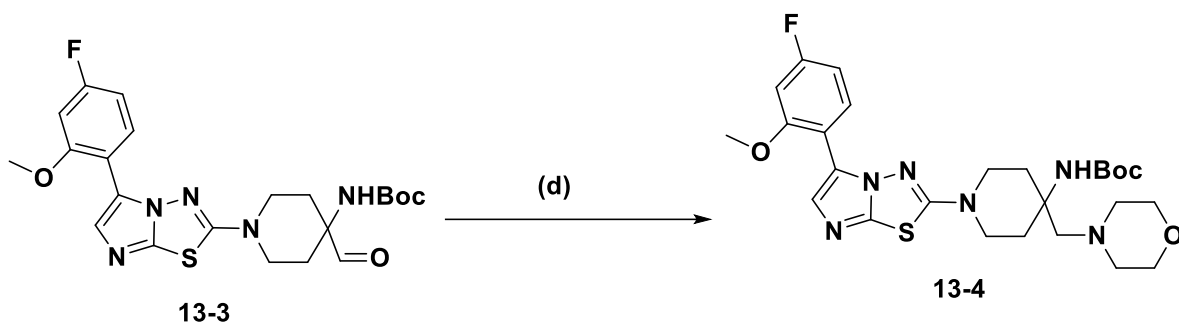
[00214] Una mezcla del Compuesto 1 (480 mg, 1,455 mmol), terc-butil (4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato sal acetato (507 mg, 1,746 mmol) Compuesto 2b, Et₃N (0,6 mL, 4,3 mmol) en dioxano (10 mL) fue calentada a 80 °C durante 8 horas. La mezcla fue concentrada in vacuo, luego redisuelta en DCM, lavada con 0,1 M de HCl. La capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO₃ acuoso saturado, secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas in vacuo para obtener 511 mg del Compuesto 13-1 como un sólido. LC-MS = 480,1 [M+H]⁺.



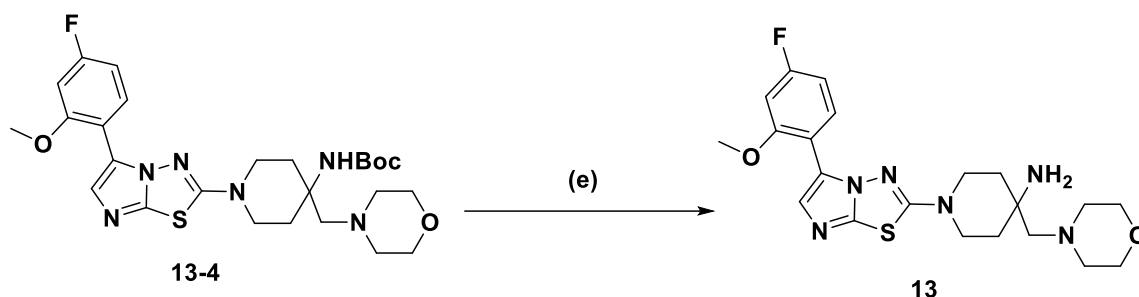
[00215] El Compuesto 13-1 (400 mg, 0,834 mmol), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (184 mg, 1,085 mmol) y Na₂CO₃ (2 M, 2921 µL, 5,84 mmol) fueron suspendidos en dioxano (4172 µL). Luego la mezcla fue lavada con N₂ y se agregó PdCl₂(Ph₃P)₂ (29,3 mg, 0,042 mmol). La reacción fue calentada a 100 °C durante 2 horas. La mezcla fue diluida con EtOAc y H₂O. La capa orgánica fue separada, lavada con H₂O, fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada in vacuo. El sólido resultante fue triturado en MeCN, filtrado y lavado con MeCN para obtener 310 mg del Compuesto 13-2 como un sólido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 25,3 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,64 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 2,14 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,08 (s, 10H), 1,63 (td, J = 13,0, 4,6 Hz, 2H), 1,39 (s, 8H). LC-MS = 478,1 [M+H]⁺.



[00216] A una mezcla del Compuesto 13-2 (150 mg, 0,314 mmol) en DCM (4986 µL), se agregó DMP (266 mg, 0,628 mmol), la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en H₂O, y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄ y concentradas in vacuo para obtener 123 mg del Compuesto 13-3. LC-MS = 476,3 [M+H]⁺.

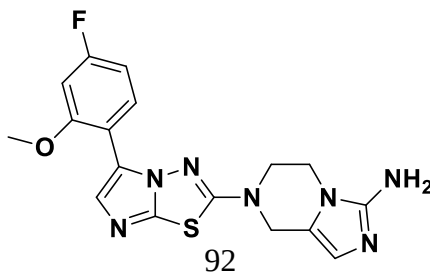


[00217] A una solución del Compuesto 13-3 (70 mg, 0,074 mmol), se agregaron morfolino (19,2 mg, 0,221 mmol), acetato de sodio (36,2 mg, 0,442 mmol) y AcOH (25,3 μ L, 0,442 mmol) en DCM, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (94 mg, 0,442 mmol). La mezcla turbia resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución saturada de NaHCO_3 a la mezcla de reacción a 0 $^{\circ}\text{C}$ y fue agitada durante 5 minutos. La mezcla fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas una vez con solución salina, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/Ciclohexano, seguido de 0-10 % MeOH/DCM para obtener el Compuesto 13-4. LC-MS = 547,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

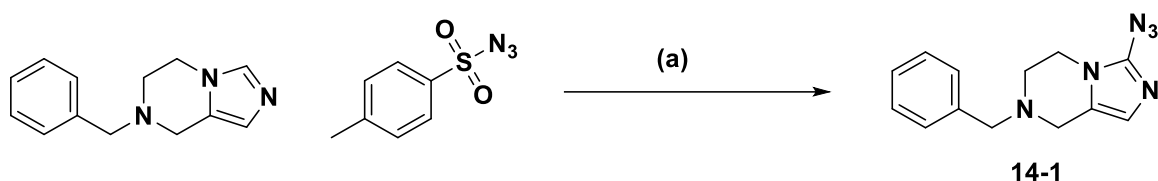


[00218] El Compuesto 13-4 (30 mg, 0,055 mmol) fue disuelto en MeOH (274 μ L) y luego se agregaron 4 M de HCl (233 μ L, 0,933 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante fue concentrada in vacuo, y purificada por HPLC preparativa para obtener 5,1 mg del Compuesto 13 como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (dd, $J = 8,7, 6,8$ Hz, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 11,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,90 (td, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,69 (dd, $J = 14,1, 5,3$ Hz, 3H), 3,62 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,59 - 3,45 (m, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 4H). LC-MS = 447,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

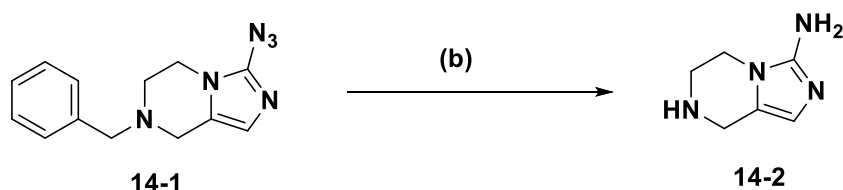
Ejemplo 14-0: 7-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina



[00219] El Compuesto 14-0 fue preparado de la siguiente manera :



[00220] A una solución de 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina en THF a -78°C , se agregó n-BuLi (2,5 M, 0,7 mL). Luego de 0,5 horas, se agregó una solución de 4-metilbenzenesulfonil azida (30 p/p PhMe) en THF (0,5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 10 minutos, luego se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción fue apagada con NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla fue extraída con EtOAc y la capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, y concentrada in vacuo. El residuo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-50% EtOAc/ciclohexano para obtener 289 mg del Compuesto 14-1. LC-MS = 255,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

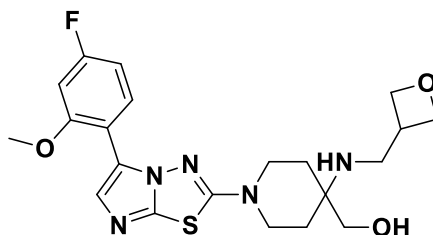


[00221] Una mezcla del Compuesto 14-1 y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbón en EtOH fue agitada a temperatura ambiente bajo H_2 durante 13 horas. Luego se agregaron 3 M de HCl (0,1 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo H_2 durante 2 horas. La mezcla fue filtrada mediante un filtro de HPLC, lavada con MeOH. El filtrado fue concentrado in vacuo para obtener 57,8 mg del Compuesto 14-2. ^1H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 6,63 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,33 (m, $J = 1,6$ Hz, 2H), 3,26 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H). LC-MS = 139,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

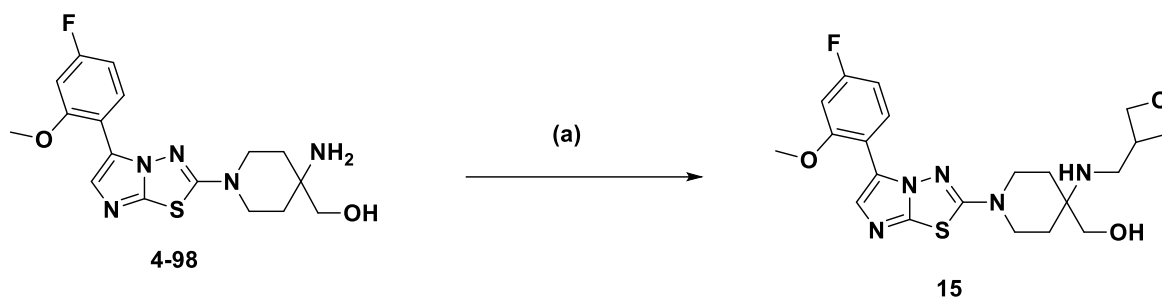
[00222] El siguiente compuesto 14-0 fue preparado mediante la misma ruta usada para preparar el Compuesto 4-0.

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
14-0	7-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-amina	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,7, 6,9$ Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 11,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 4,70 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 3,98 (q, $J = 3,1$ Hz, 4H), 3,90 (s, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}$ 385,1 encontrado 386,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 15-0: (1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)piperidin-4-il)metanol

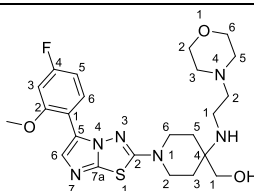


[00223] El Compuesto 15-0 fue preparado a partir del Compuesto 4-98, a lo que siguió una aminación reductiva.

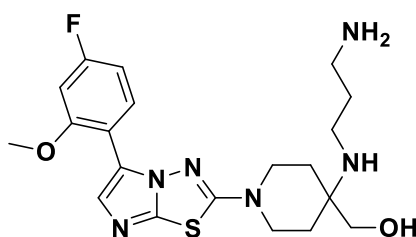


[00224] A una solución del Compuesto 4-98 (50 mg, 0,121 mmol) en DCM anhidro (604 μ L), se agregaron acetato de sodio (59,5 mg, 0,725 mmol), AcOH (41,5 μ L, 0,725 mmol), oxetano-3-carbaldehído (24,76 μ L, 0,362 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (154 mg, 0,725 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución saturada de NaHCO_3 a la mezcla de reacción a 0 $^{\circ}\text{C}$ y fue agitada durante 5 minutos. La capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (4 g) con un gradiente de corrida de 0-10% MeOH/DCM para obtener 29 mg del Compuesto 15-0 como una espuma blanca. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 7,7, 5,8 Hz, 3H), 4,28 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,59 - 3,42 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 1,59 (dd, J = 35,0, 13,1 Hz, 4H). LC-MS = 448,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

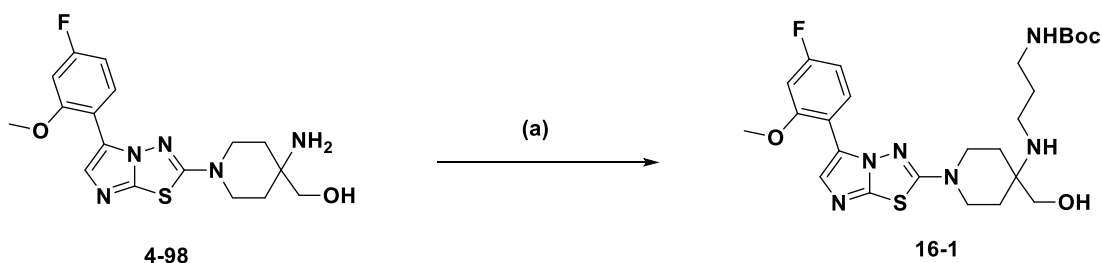
[00225] El siguiente compuesto fue preparado mediante la misma ruta usada para preparar el Compuesto 15-0, usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
15-2	 (1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-((2-morfolinoetil)amino)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (d, J = 11,1 Hz, 8H), 3,41 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,16 (s, 6H), 2,01 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,87 (ddd, J = 15,8, 12,5, 4,9 Hz, 2H).	MS m/z calculado para C ₂₃ H ₃₁ FN ₆ O ₃ S 490,2 encontrado 491,2 [M+H] ⁺

Ejemplo 16-0: (4-((3-aminopropil)amino)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol

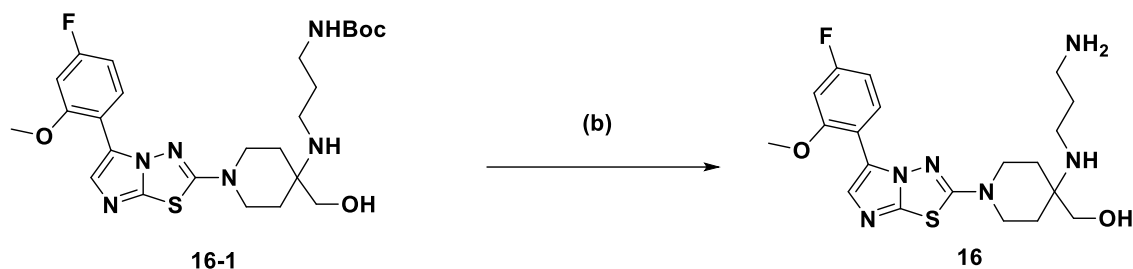


[00226] El Compuesto 16-0 fue preparado a partir del Compuesto 4-98, a lo que siguió una aminación reductiva y desprotección de Boc.



[00227] A una solución del Compuesto 4-98 (50 mg, 0,121 mmol) en DCM anhidro (1,5 mL), se agregaron acetato de sodio (59,5 mg, 0,725 mmol), AcOH (0,041 mL, 0,725 mmol), terc-butil (3-oxopropil)carbamato (0,062 mL, 0,362 mmol) y NaBH(OAc)₃ (154 mg, 0,725 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción a 0 °C y fue agitada durante 5 minutos. La capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por

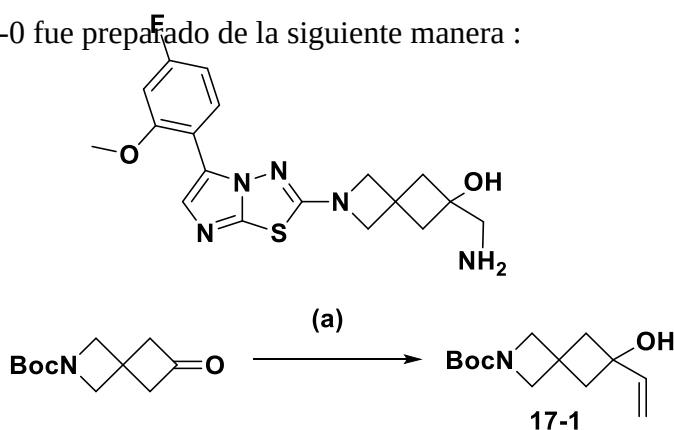
cromatografía de fase normal (4 g) usando un gradiente de corrida de DCM/MeOH 0-10% para obtener 28 mg del Compuesto 16-1 como una espuma blanca. LC-MS = 535,4 [M+H]⁺.



[00228] A una solución del Compuesto 16-1 (27 mg, 0,051 mmol) en dioxano anhidro (300 μ L) se agregaron 4 M de HCl en dioxano (101 μ L, 0,404 mmol). La suspensión blanca resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 40 minutos. La suspensión blanca resultante fue concentrada in vacuo y luego triturada en MeCN. La suspensión blanca fue filtrada y secada para obtener un polvo blanco del Compuesto 16. ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 8,28 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 3,26 – 3,19 (m, 2H), 3,11 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,23 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 3H). LC-MS = 435,4 [M+H]⁺.

Compuesto 17-0: 6-(aminometil)-2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-ol

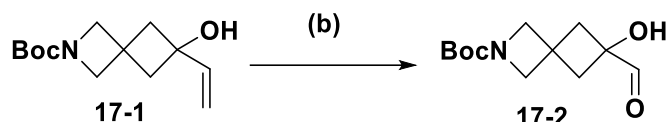
[00229] El Compuesto 17-0 fue preparado de la siguiente manera :



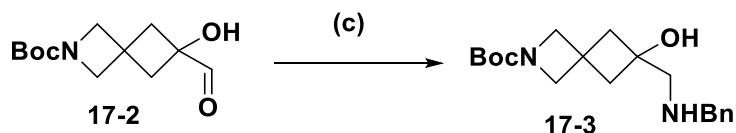
[00230] A una solución agitada de terc-butil 6-oxo-2-azaespiro [3,3] heptano-2-carboxilato (3 g, 14,198 mmol) en THF (30 mL) a –78 °C, se agregó bromuro de vinil magnesio (1,0 M en THF, 17 mL, 17,037 mmol) por goteo y fue agitada durante 30 minutos a –78 °C. La mezcla de reacción fue apagada mediante NH₄Cl saturado. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 50-60% EtOAc/hexano para obtener 1,15 g del Compuesto 17-1 como un sólido. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5,99 (dd, J = 17,3, 10,6 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 10,6 Hz, 1H),

3,94 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,51 – 2,40 (m, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,42 (s, 9H). LC-MS = 240,25 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,46 minutos.

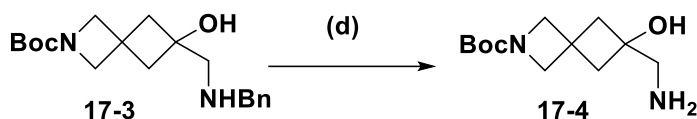
[00231]



[00232] En una solución agitada del Compuesto 17-1 (700 mg, 2,924 mmol) en MeOH al 10 % en DCM (20 mL) a –78 °C, se purgó ozono durante 40 minutos, luego el exceso de ozono fue eliminado purgando N₂. Luego de 10 minutos de purga de N₂, se agregó sulfuro de dimetilo (1,81 g, 29,249 mmol) a –78 °C por goteo, y se dejó entibiar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue apagada mediante NH₄Cl saturado. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo a 30 °C para obtener 700 mg del Compuesto 17-2 como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,05 – 3,83 (m, 4H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,60 – 2,44 (m, 2H), 2,31 – 2,12 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).



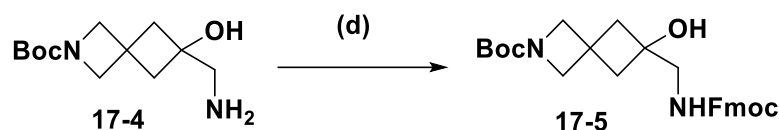
[00233] A una solución del Compuesto 17-2 (300 mg, 1,243 mmol) en dicloroetano (4 mL), se agregó bencil amina (133 mg, 1,243 mmol) a 0 °C. Luego se agregó NaBH(OAc)₃ (395 mg, 1,865 mmol) en porciones a 0 °C. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue apagada mediante NH₄Cl saturado. Ambas capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo a 30 °C. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 8-10 % MeOH/DCM para obtener 150 mg del Compuesto 17-3 como una masa pegajosa amarilla. LC-MS = 333,20 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,32 minutos



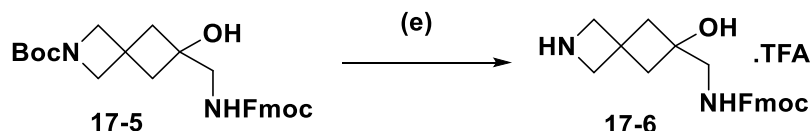
[00234] A una solución del Compuesto 17-3 (150 mg, 0,451 mmol) en MeOH (4 mL), se agregó Pd/C al 10% (100 mg) a temperatura ambiente bajo H₂, se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente manteniendo la presión de H₂. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de CELITE, la almohadilla de CELITE fue lavada con MeOH, el filtrado fue concentrado in vacuo

para obtener 100 mg del Compuesto 17-4 como una masa pegajosa incolora. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 3,91 (s, 2H), 3,88 (s, 2H) 2,69 (s, 2H), 2,33 – 2,13 (m, 4H) 1,42 (s, 9H). LC-MS = 284,15 $[\text{M}+42]^+$ (aducto de MeCN), tiempo de retención = 1,23 minutos.

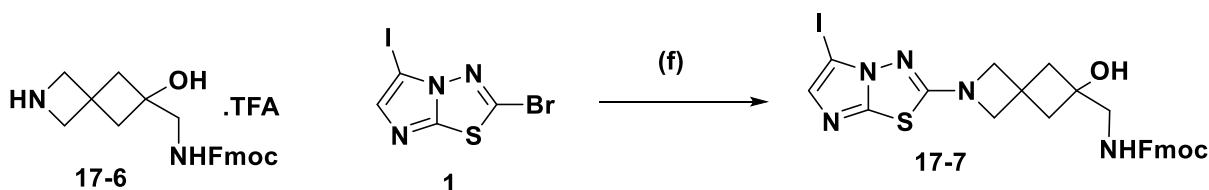
[00235]



[00236] A una solución del Compuesto 17-4 (170 mg, 0,702 mmol) en DCM (10 mL), se agregó DIPEA (109 mg, 0,842 mmol) a 0 °C. Luego de 15 minutos, se agregó cloruro de Fmoc (199 mg, 0,772 mmol) por goteo a 0 °C. Luego se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y fue agitada durante 1 hora. La mezcla de reacción fue apagada con NH_4Cl saturado y extraída con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina y secadas sobre Na_2SO_4 , concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 6-8% MeOH/DCM para obtener 280 mg del Compuesto 17-5 como un sólido. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 4,45 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,21 (t, 6,6 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 3,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,40 – 2,06 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). LC-MS = 465,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ tiempo de retención = 1,57 minutos.

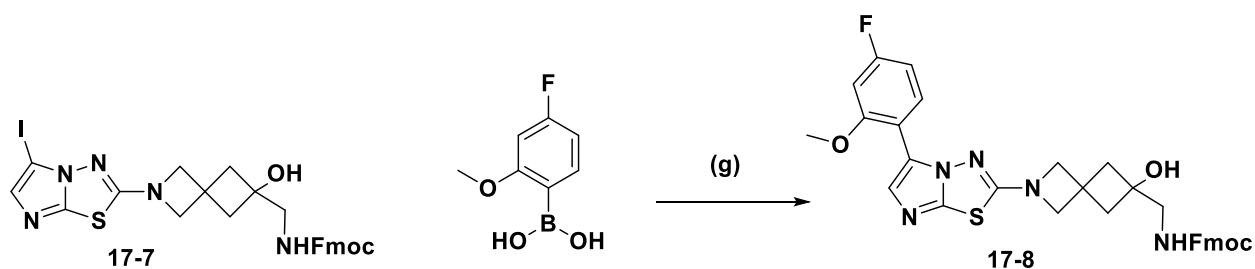


[00237] A una solución del Compuesto 17-5 (280 mg, 0,603 mmol) en DCM (3 mL), se agregó TFA (1 mL) por goteo a 0 °C, luego se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo a 30 °C. El material crudo fue triturado con pentano para obtener 300 mg del Compuesto 17-6 como una masa pegajosa incolora. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,37 – 7,27 (m, 2H), 4,46 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,19 (s, 5H), 3,18 (s, 1H), 2,52 – 2,21 (m, 4H). LC-MS = 365,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,31 minutos.

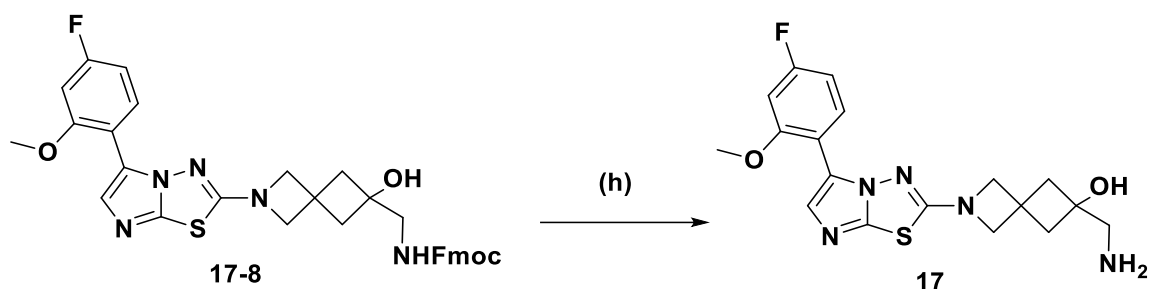


[00238] Una mezcla del Compuesto 17-6 (300 mg, 0,627 mmol), Compuesto 1 (207 mg, 0,627 mmol), DIPEA (86 mg, 3,762 mmol) en MeCN (4 mL) fue calentada a 100 °C durante 90 minutos en MW. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 1 hora hasta que se formó un precipitado. El sólido fue filtrado y lavado con MeCN y pentano. El sólido fue

secado para obtener el Compuesto 17-7, que fue usado directamente en el siguiente paso. LC-MS = 614,10 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,55 minutos.

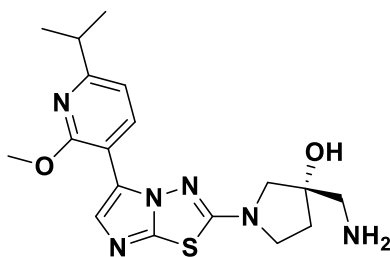


[00239] A una solución del Compuesto 17-7 (120 mg, 0,196 mmol) en 4:1 dioxano/H₂O (4 mL/1 mL) se agregó K₃PO₄ (104 mg, 0,489 mmol), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil) borónico (67 mg, 0,391 mmol) y complejo PdCl₂(dppf)-DCM (16 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 6 horas antes de ser diluida con H₂O y extraída con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 8-10% MeOH/DCM para obtener el Compuesto 17-8 como un sólido. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (dd, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,41 (t, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 6,79 – 6,68 (m, 2H), 5,19 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,27 – 4,11 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,28 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 12,8 Hz, 2H). LC-MS = 612,10 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,59 minutos.

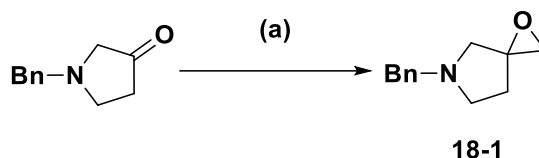


[00240] A una solución del Compuesto 17-8 (90 mg, 0,147 mmol) en DCM (2,0 mL), se agregó piperidina (0,1 mL) a 0 °C. Luego la reacción fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo. El material crudo fue triturado con Et₂O. Esta mezcla resultante fue purificada por HPLC preparativa (Método M) para obtener 23 mg del Compuesto 17 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,26 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,64 – 2,41 (m, 4H). LC-MS = 390,05 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,29 min.

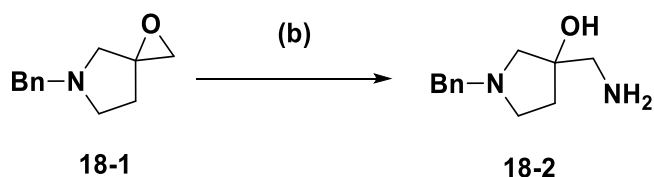
Ejemplo 18-0 (enantiómero único): 3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol



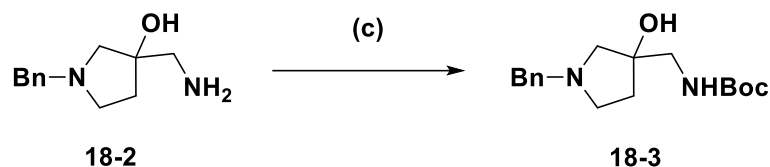
[00241] El Compuesto 18-0 fue preparado de la siguiente manera:



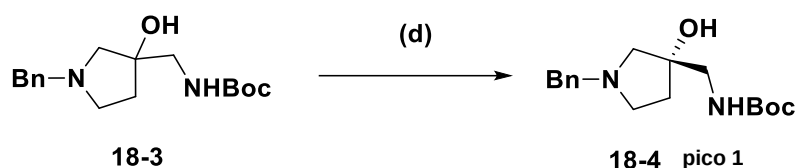
[00242] A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1,78 g, 44,51 mmol) en DMSO (40 mL) a 10 °C, se agregó yoduro de trimetilsulfoxonio (8,31 g, 37,66 mmol) en una porción y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de 1-bencilpirrolidin-3-ona (6 g, 34,24 mmol) en DMSO (30 mL) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH₄Cl y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 50-100% EtOAc/hexano para obtener 3,0 g del Compuesto 18-1 como un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 – 7,21 (m, 5H), 3,72 – 3,58 (m, 2H), 2,85 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 2,82 – 2,77 (m, 2H), 2,69 (ddd, J = 9,1, 7,6, 5,5 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 1,92 (ddd, J = 13,6, 7,6, 5,5 Hz, 1H). LC-MS = 190,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,13 y 0,28 minutos (Método 12).



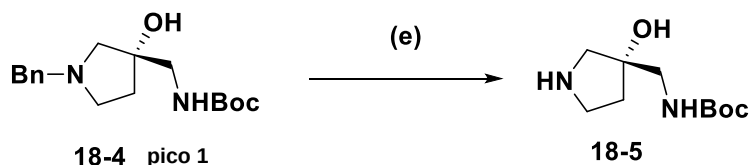
[00243] A una solución del Compuesto 18-1 (3,0 g, 15,85 mmol) en MeOH (18 mL) a 0 °C, se agregó NH₃ acuoso al 28% (36 mL) por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, lavada con una solución de NaOH 1N, H₂O, solución salina, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo para obtener el Compuesto 18-2. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,20 (m, 5H), 3,62 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 2,83 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,60 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,47 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,83 (t, J = 7,3 Hz, 2H). LC-MS = 206,9 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,27 minutos (Método Q).



[00244] A una solución del Compuesto 18-2 (2,60 g, 12,60 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C, se agregó (Boc)₂O (3,30 g, 15,12 mmol) por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5-10% MeOH/DCM para obtener 1,75 g del Compuesto 18-3 como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,13 (m, 5H), 3,61 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,03 – 2,74 (m, 1H), 2,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,43 (td, J = 9,5, 6,0 Hz, 2H), 2,09 – 1,71 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LC-MS = 307,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,29 minutos (Método 12).

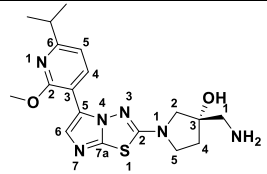
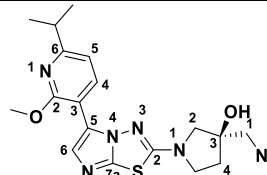
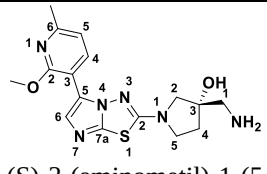
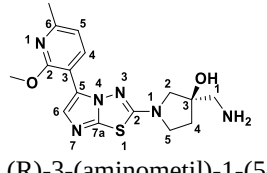


[00245] Una separación quiral del Compuesto 18-3 racémico (700 mg) usando un método de purificación quiral (Método 14) dio como resultado el Compuesto 1-4 pico 1 (300 mg) como un sólido, LC-MS = 307,5 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,11 minutos. HPLC: 97,55%, tiempo de retención = 5,17 minutos (Método 14). HPLC Quiral 98,26 %, tiempo de retención = 7,97 minutos y el Compuesto 1-4 Pico-2 (240 mg) como un sólido. LC-MS = 307,5 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,12 minutos. HPLC Quiral 98,23 %, tiempo de retención = 9,47 minutos.

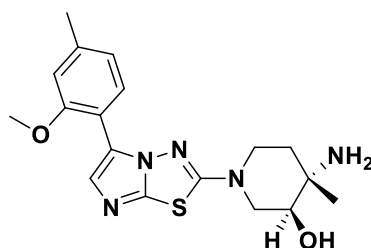


[00246] A una solución del Compuesto 18-4 Pico 1 (300 mg, 0,979 mmol) en MeOH (10 mL), se agregaron Pd/C al 10% (100 mg) y HCOONH₄ (374 mg, 5,874). La reacción fue calentada a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada por una almohadilla de CELITE, la almohadilla de CELITE fue lavada con MeOH. El filtrado resultante fue concentrado in vacuo para obtener 210 mg del Compuesto 18-5 como una masa pegajosa incolora. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,64 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,17 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86 (dt, J = 10,6, 7,7 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J = 10,3, 8,2, 4,4 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,69 – 1,42 (m, 2H), 1,38 (s, 9H). LC-MS = 217,0 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,33 minutos (Método 12).

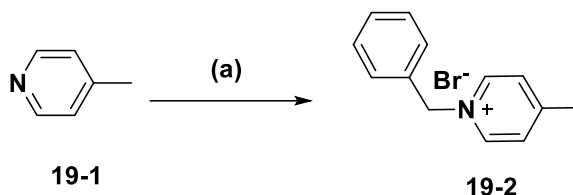
[00247] Los siguientes compuestos fueron preparados por la misma ruta usada para preparar el Compuesto 4-0, usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
18-0	 (S)-3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,80 – 3,62 (m, 2H), 3,61 – 3,43 (m, 2H), 3,04 – 2,90 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,22 – 1,97 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₂ S 388,2, encontrado 389,0 [M+H] ⁺
18-6	 (R)-3-(aminometil)-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,65 – 3,46 (m, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₂ S 388,2, encontrado 389,2 [M+H] ⁺
18-7	 (S)-3-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,81 – 3,64 (m, 2H), 3,64 – 3,48 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 – 2,02 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₂ S 360,1, encontrado 361,0 [M+H] ⁺
18-8	 (R)-3-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,63 – 3,44 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,24 – 2,04 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O ₂ S 360,1, encontrado 361,0 [M+H] ⁺

Ejemplo 19-0: 4-amino-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol

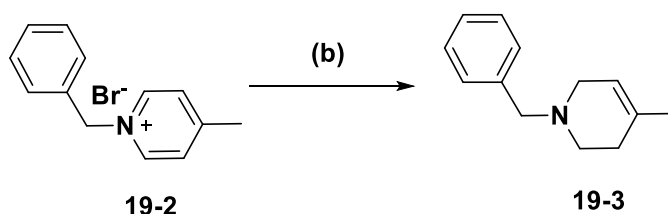


[00249] El Compuesto 19-0 fue preparado de la siguiente manera:

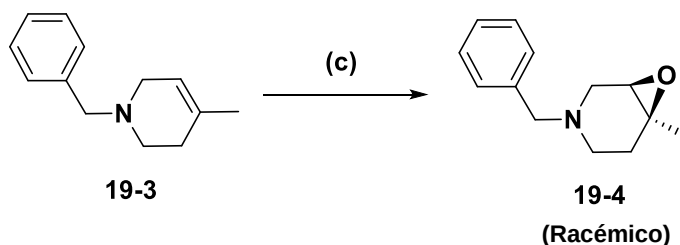


[00250] A una solución de 4-metilpiridina (1-1, 20 g, 214,7 mmol) en MeCN (200 mL), se agregó BnBr (28 mL, 236,2 mmol) a 0 °C. La solución resultante fue agitada a 70 °C durante 3 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada in vacuo para obtener 55 g del Compuesto 19-2 como un sólido, que fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,57 – 7,42 (m, 5H), 5,81 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

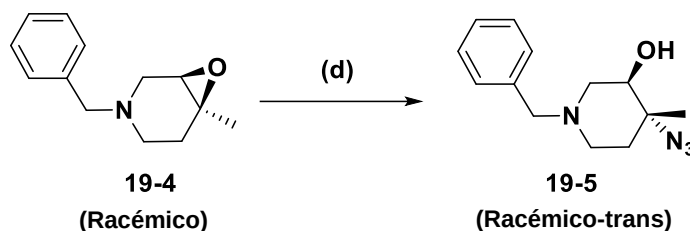
[00251]



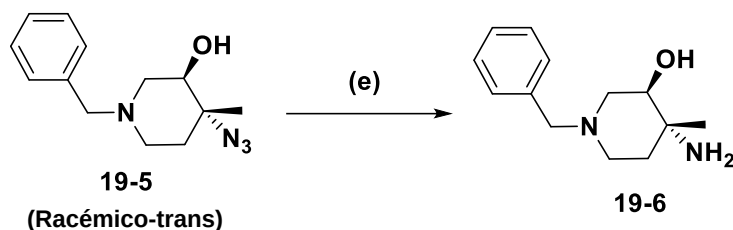
[00252] Una solución del Compuesto 19-2 (55 g, 208,2 mmol) en MeOH (100 mL) fue enfriada a 0 °C, se agregó NaBH₄ (16 g, 416,4 mmol) en porciones a 0 °C. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue concentrada in vacuo, se agregó H₂O helada y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, solución salina luego secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de alúmina neutra de 40,0 g) con un gradiente de corrida de 0-20% EtOAc/hexano para obtener 27 g del Compuesto 19-3 como un aceite. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,17 (m, 5H), 5,37 (bs, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 2H), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,14 – 2,03 (m, 2H), 1,68 (s, 3H). LC-MS = 188,2 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,146 minutos.



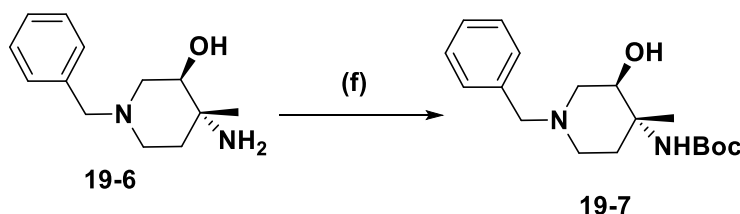
[00253] A una solución del Compuesto 19-3 (27 g, 72,14 mmol) en IPA: H₂O (204,5 mL, 1:2), se agregó TFA (5,5 mL, 72,14 mmol) por goteo durante un período de 5 minutos a 0 °C, seguido por la adición de NBS (16,7 g, 93,8 mmol) en porciones a la misma temperatura. La reacción fue agitada a temperatura ambiente y luego calentada a 50 °C durante 16 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó NaOH acuoso al 20% (120 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas y luego concentrada in vacuo, diluida con H₂O y extraída dos veces con Et₂O (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, solución salina luego secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 0-50% EtOAc/n-hexano para obtener 18 g del Compuesto 19-4 como un aceite. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,38 – 7,14 (m, 5H), 3,52 – 3,34 (m, 2H), 3,14 – 2,97 (m, 2H), 2,57 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,43 – 2,27 (m, 1H), 2,15 – 2,10 (m, 1H), 1,92 – 1,86 (m, 2H), 1,34 (s, 3H). LC-MS = 204,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,134 minutos.



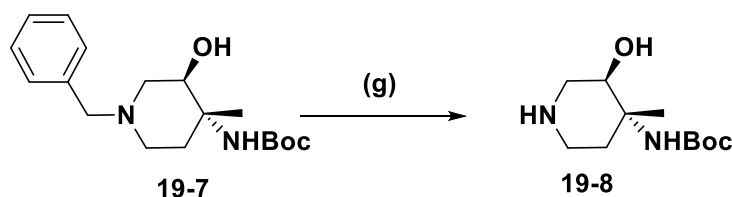
[00254] A una solución del Compuesto 19-4 (9 g, 44,27 mmol) en H₂O (119 mL), se agregó AcOH (58 mL) a 0 °C, seguido de la adición en porciones de NaN₃ (14,4 g, 221,4 mmol) a la misma temperatura. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, fue apagada con una solución de NaHCO₃ saturada y extraída dos veces con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O y solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo. Se repitió con un lote más de 9 g, los materiales crudos resultantes fueron combinados y purificados por cromatografía de fase normal (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 20-30% EtOAc/n-hexano para obtener 11,7 g del Compuesto 19-5 como un aceite. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 – 7,18 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,73 – 2,47 (m, 3H), 2,30 (td, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,63 – 1,55 (m, 1H), 1,39 (s, 3H). LC-MS = 247,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,27 minutos.



[00255] A una solución del Compuesto 19-5 (6 g, 24,35 mmol) en MeOH (100 mL), se agregó HCOONH_4 (3,07 g, 48,7 mmol), seguido por la adición de polvo de Zn (4,77 g, 73,1 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE, lavada con MeOH (2 x 30 mL) y el filtrado resultante fue concentrado in vacuo. Se preparó un lote repetido con la misma escala y se combinaron para obtener 10,3 g del Compuesto crudo 19-6 que fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS = 221,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 0,131 minutos.



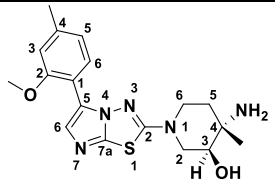
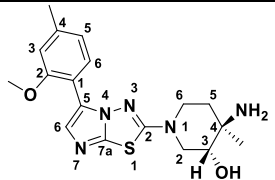
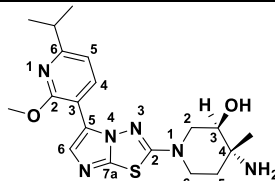
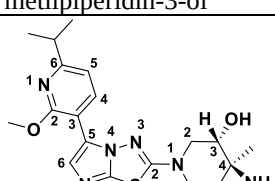
[00256] A una solución del Compuesto 19-6 (10,3 g, 46,75 mmol) en dioxano (60 mL), se agregó Na_2CO_3 (19,8 g, 187,2 mmol) a 0 °C, seguido por la adición de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (21,5 mL, 93,5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, concentrada in vacuo, diluida con EtOAc (200 mL) y luego lavada con H_2O . Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , solución salina luego secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas in vacuo para obtener un compuesto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 40,0 g) con un gradiente de corrida de 5-10% EtOAc/n-hexano para obtener 11,8 g del Compuesto 19-7 como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 – 7,16 (m, 5H), 6,28 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,45 (q, $J = 13,2$ Hz, 2H), 2,10 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 1H), 1,92 – 1,69 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,13 (s, 3H). LC-MS = 321,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,33 minutos.

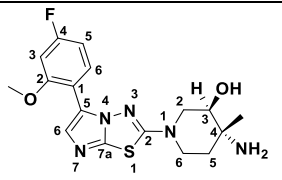
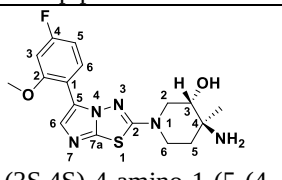
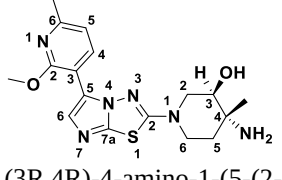
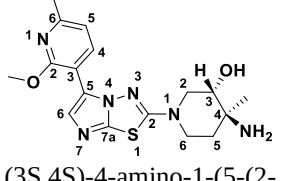


[00257] Se agregó Pd/C al 10% (6,0 g) a una solución desgasificada con N_2 del Compuesto 19-7 (13 g, 40,57 mmol) en MeOH (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo H_2 . La reacción fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE, lavada con MeOH (2 x 30 mL) y el filtrado resultante fue concentrado in vacuo para obtener 10 g del compuesto 19-8 como un sólido.

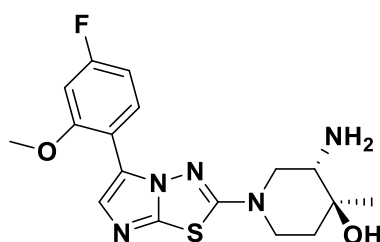
que fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4,61 (s, 1H), 3,75 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 12,5, 4,4$ Hz, 1H), 2,85 (dt, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 1H), 2,69 (ddd, $J = 13,2, 10,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 1,70 – 1,64 (m, 1H), 1,56 – 1,49 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (s, 3H).

Los compuestos a continuación fueron preparados mediante la misma ruta utilizada para preparar el Compuesto 4-0.

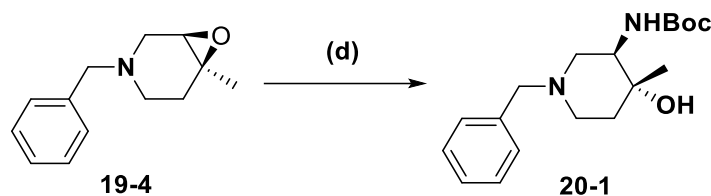
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Preparativo a Quiral
19-0	 (3S,4S)-4-amino-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol	^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 12,8, 5,2$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 – 3,90 (m, 1H), 3,86 (dd, $J = 10,6, 5,3$ Hz, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 373,2 encontrado 374,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$	12
19-9	 (3R,4R)-4-amino-1-(5-(2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol	^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 1H), 6,93 (ddd, $J = 7,9, 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 12,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 – 3,90 (m, 1H), 3,86 (dd, $J = 10,6, 5,2$ Hz, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11 – 1,92 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 373,2 encontrado 374,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$	12
19-10	 (3R,4R)-4-amino-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol	^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ 8,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 3,74 – 3,59 (m, 1H), 3,60 – 3,42 (m, 2H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 1,87 (ddd, $J = 13,3, 5,7, 3,6$ Hz, 1H), 1,64 (ddd, $J = 13,7, 9,3, 4,4$ Hz, 1H), 1,36 – 1,25 (m, 6H), 1,19 (s, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 402,2 encontrado 403,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$	12
19-11	 (3S,4S)-4-amino-1-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol	^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ 8,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90 – 3,78 (m, 1H), 3,68 (dt, $J = 13,5, 5,1$ Hz, 1H), 3,59 – 3,42 (m, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 1,87 (ddd, $J = 13,6, 5,8, 3,7$ Hz, 1H), 1,63 (ddd, $J = 13,7, 9,4, 4,4$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,19 (s, 3H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 402,2 encontrado 403,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$	12

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Preparativ a Quiral
19-12	 (3R,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,26 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 8,7, 8,0, 2,5 Hz, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 7H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺	13
19-13	 (3S,4S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol	¹ H NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,26 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 7H), 3,64 - 3,40 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺	13
19-14	 (3R,4R)-4-amino-1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,19 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₂ S 374,2 encontrado 375,1 [M+H] ⁺	12
19-15	 (3S,4S)-4-amino-1-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (dd, J = 13,1, 4,2 Hz, 1H), 3,67 (dt, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,50 (ddt, J = 22,8, 9,5, 4,9 Hz, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₂ S 374,2 encontrado 375,1 [M+H] ⁺	12

Ejemplo 20-0: (3S,4S)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol



[00258] El Compuesto 20-0 fue preparado de la siguiente manera:

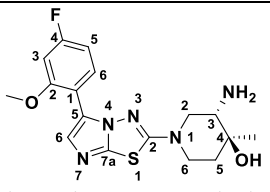
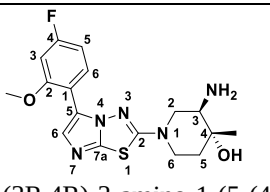


[00259] El Compuesto 19-4 (500 mg, 2,46 mmol) fue diluido en una solución acuosa de amoníaco al 30% (2 mL) y la reacción fue agitada a 60 °C durante 20 horas. Se formó el intermedio. Luego se agregó dioxano (10 mL) y la mezcla fue enfriada a 0 °C antes de agregar Na₂CO₃ (919 mg, 9,35 mmol), seguido de la adición por goteo de (Boc)₂O (1,02 g, 4,67 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada mediante NH₄Cl saturado y extraída dos veces con DCM (50 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 25-30% EtOAc/n-hexano para obtener 230 mg del Compuesto 20-1 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,17 (m, 5H), 5,24 (s, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 1H), 3,55 – 3,37 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 3H), 1,80 (bs, 1H), 1,78 -1,69 (m, 1H), 1,62 – 1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,20 (s, 3H). LC-MS = 320,9 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,294 minutos.

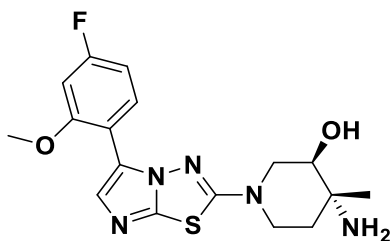


[00260] Se agregó Pd/C al 10% (50 mg) a una solución desgasificada con N₂ del Compuesto 20-1 (160 mg, 0,5 mmol) en MeOH (6 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas bajo H₂. La reacción fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE, lavada con MeOH (2 x 15 mL) y el filtrado resultante fue concentrado in vacuo para obtener 85 mg del Compuesto crudo 20-2 como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,13 (s, 1H), 3,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 2H), 3,02 – 2,86 (m, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 1H), 2,57 (dd, J = 12,1, 6,5 Hz, 1H), 1,76 (ddd, J = 13,6, 8,2, 4,0 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 1,8 Hz, 9H), 1,20 (s, 3H). LC-MS = 230,95 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,469 minutos.

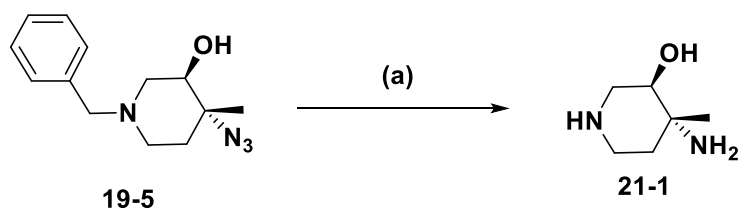
[00261] Los siguientes Compuestos fueron preparados mediante la misma ruta usada para preparar el Compuesto 4-0.

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Preparativa Quiral
20-0	 (3S,4S)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,29 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺	13
20-3	 (3R,4R)-3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,30 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺	13

Ejemplo 21-0: (3R,4R)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-3-ol

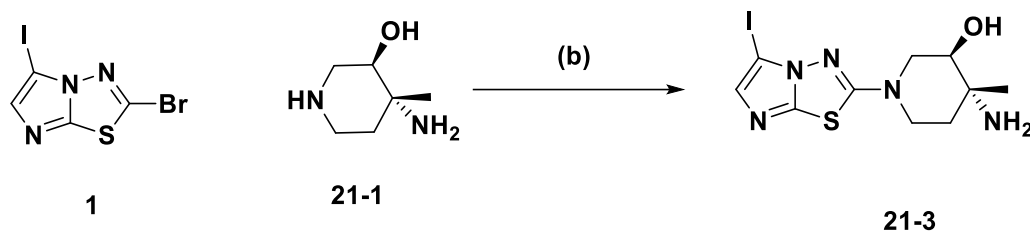


[00262] El Compuesto 21-0 fue preparado de la siguiente manera:

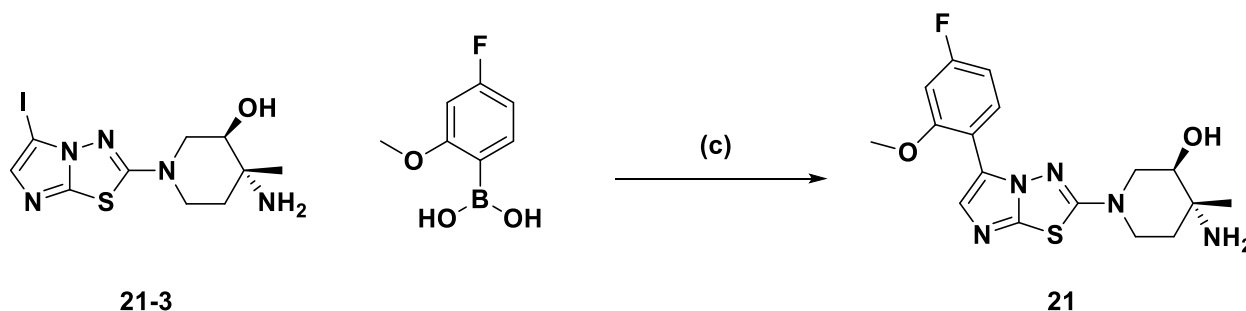


[00263] Se agregó Pd/C al 10% (100 mg) a una solución desgasificada con N₂ del Compuesto 19-5 (800 mg, 3,25 mmol) en MeOH (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo H₂. La suspensión fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE, lavada dos veces con MeOH (30 mL). El filtrado fue evaporado para obtener 400 mg del Compuesto 21-1 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,44 (bs, 1H), 3,32 (bs, 1H), 3,04 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,64 (dt, J = 12,8, 4,7 Hz, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 12,5,

8,3 Hz, 1H), 1,81 – 1,50 (m, 2H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,23 – 1,13 (m, 1H), 0,92 (s, 3H). LC-MS = 131,2 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,255 minutos.

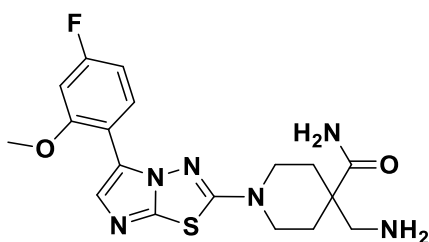


[00264] El Compuesto 1 (400 mg, 1,21 mmol), el Compuesto 21-1 (190 mg, 1,5 mmol), DIPEA (457 mg, 3,63 mmol) y MeCN (5 mL) se calentaron a 120 °C durante 16 horas. La reacción fue diluida con H₂O y extraída dos veces con EtOAc (50 mL) Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y evaporadas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-17% MeOH/DCM para obtener el compuesto 21-3 350 mg como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (bs, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,80 – 3,60 (m, 3H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 3,13 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). LC-MS = 380,0 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,97 minutos.

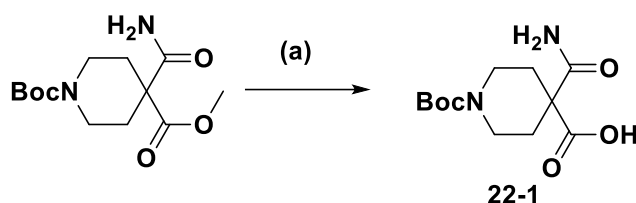


[00265] Una solución del Compuesto 21-3 (1,0 equiv.), Na₂CO₃ (3,0 equiv.) y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (1,2 equiv.) en 2:1:1 DMF/EtOH/H₂O, fue desgasificada con argón durante 15 minutos y luego se agregó Pd(PPh₃)₄ (10 mol %). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 2 horas. Luego fue diluida con H₂O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, luego solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-30% MeOH/DCM para obtener 12 mg del Compuesto 21 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (dd, J = 8,8, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 12,8, 3,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 1,09 (s, 3H). LC-MS = 378,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,09 minutos.

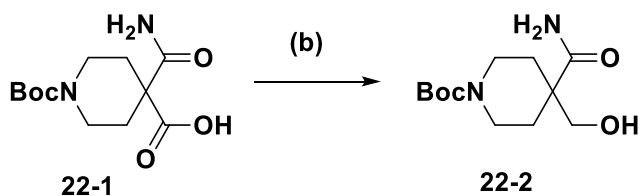
Ejemplo 22-0: 4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidina-4-carboxamida



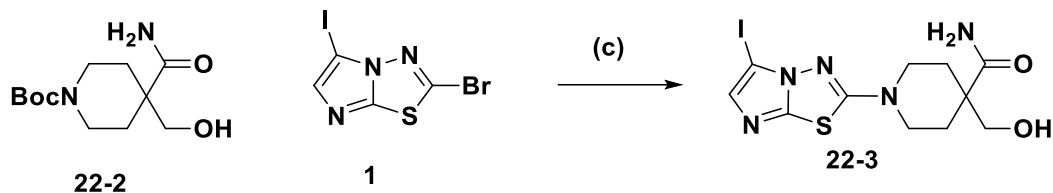
[00266] El Compuesto 22-0 fue preparado de la siguiente manera:



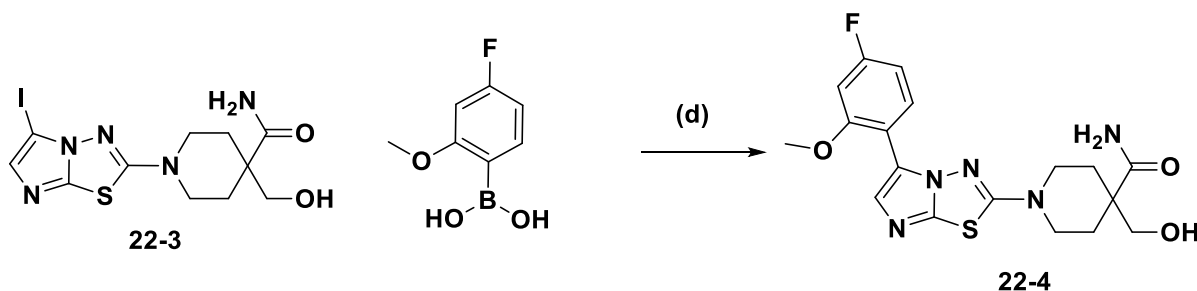
[00267] A una suspensión de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxycarbonil)piperidina-4-carboxílico (500 mg, 1,740 mmol), NH_4Cl (186 mg, 3,48 mmol), HATU (794 mg, 2,088 mmol) en THF seco (10 mL) se agregó DIPEA (760 μL , 4,35 mmol). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla resultante fue apagada con una solución saturada de NaHCO_3 , extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-20%. DCM/MeOH para obtener 250 mg del Compuesto 22-1 como un aceite. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 2,01 – 1,78 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).



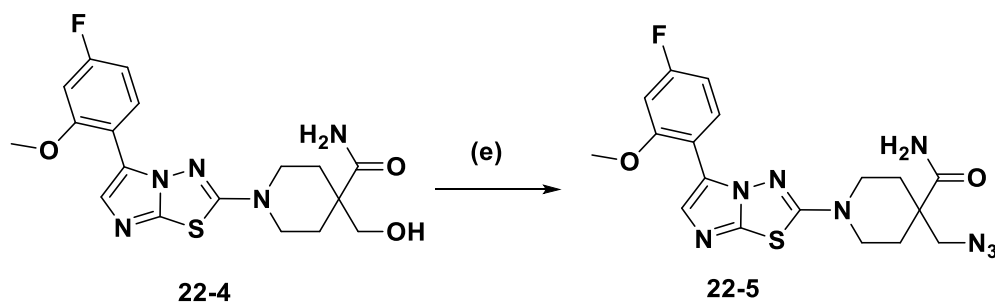
[00268] A una solución del Compuesto 22-1 (250 mg, 0,611 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó NaBH_4 (69,4 mg, 1,834 mmol). La reacción fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue apagada con H_2O a 0 °C. La mezcla turbia resultante fue concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-100% para obtener 90 mg del Compuesto 22-2 como una espuma blanca. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,90 (s, 2H), 1,87 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (ddd, J = 14,2, 10,8, 4,2 Hz, 2H).



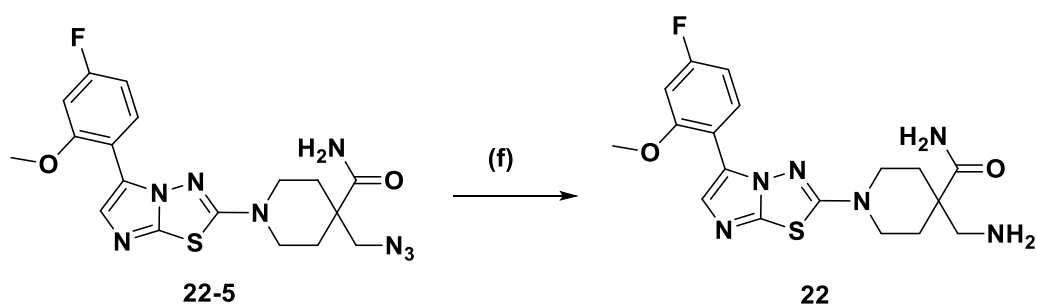
[00269] A una solución del Compuesto 22-2 (80 mg, 0,310 mmol) en MeOH (666 μ L), se agregaron 4 M de HCl en dioxano (1316 μ L, 5,26 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La suspensión blanca resultante luego fue concentrada in vacuo y mezclada con el Compuesto 1 (92 mg, 0,279 mmol) y DIPEA (162 μ L, 0,929 mmol) en EtOH (1,3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 90 °C durante 3,5 horas. La reacción fue concentrada in vacuo para obtener el Compuesto 22-3. LC-MS = 408,1 [M+H]⁺.



[00270] A una solución del Compuesto 22-3 (126 mg, 0,309 mmol) y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (68,4 mg, 0,402 mmol) en dioxano (1,5 mL), se agregaron 2 M de Na₂CO₃ (1083 μ L, 2,166 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (10,86 mg, 0,015 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 1 hora. La solución resultante fue diluida en EtOAc y H₂O. La capa acuosa fue separada y la capa orgánica fue lavada con H₂O. La capa orgánica resultante fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-100% DCM/MeOH para obtener 73 mg del Compuesto 22-4 como una espuma anaranjada clara. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (ddd, J = 8,5, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,92 (tt, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 4,93 - 4,88 (m, 1H), 4,10 (tt, J = 6,3, 3,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,68 (dt, J = 13,1, 4,4 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,58 (ddd, J = 14,6, 11,3, 4,4 Hz, 2H). LC-MS = 406,1 [M+H]⁺.

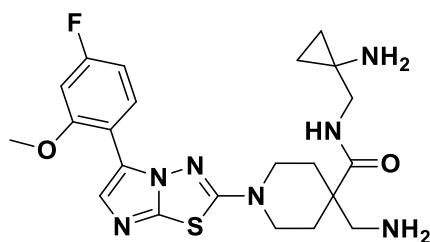


[00271] A una solución del Compuesto 22-4 (32 mg, 0,079 mmol) en DCM (1 mL), se agregaron Et₃N (0,055 ml, 0,395 mmol), MsCl (0,08 mmol), y DMAP (9,64 mg, 0,079 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de la dilución con EtOAc, la capa orgánica fue lavada con H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada in vacuo para obtener un sólido. Luego se agregaron DMF (1 mL), 15-corona-5 (0,126 ml, 0,631 mmol) y NaN₃ (41,0 mg, 0,631 mmol). La solución resultante fue calentada a 100 °C durante 18 horas. Luego de la dilución con EtOAc, la capa orgánica fue lavada con H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada in vacuo para obtener 15 mg del Compuesto 22-5. LC-MS = 431,3 [M+H]⁺.

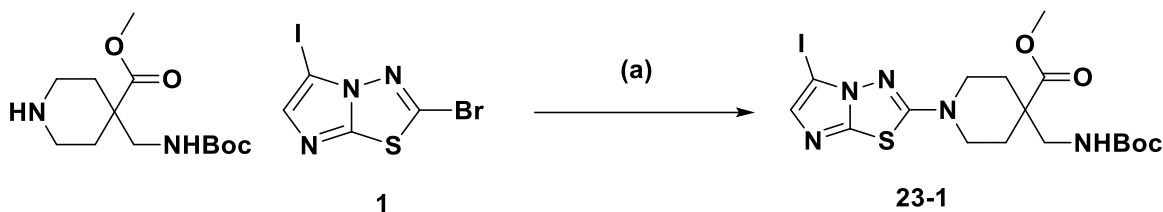


[00272] Una solución del Compuesto 22-5 (23 mg, 0,053 mmol) y Ph₃P (28,0 mg, 0,107 mmol) en THF (427 µL) fue calentada a 60 °C durante 4 horas. La solución resultante fue apagada con HCl acuoso. La mezcla resultante fue concentrada in vacuo y diluida en THF (1 mL). La reacción fue calentada nuevamente a 60 °C durante 18 horas y luego a 100 °C durante 2 días. La mezcla resultante fue concentrada in vacuo y purificada por HPLC preparativa para obtener 5,8 mg del Compuesto 22. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,40 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 2H). LC-MS = 405,3 [M+H]⁺.

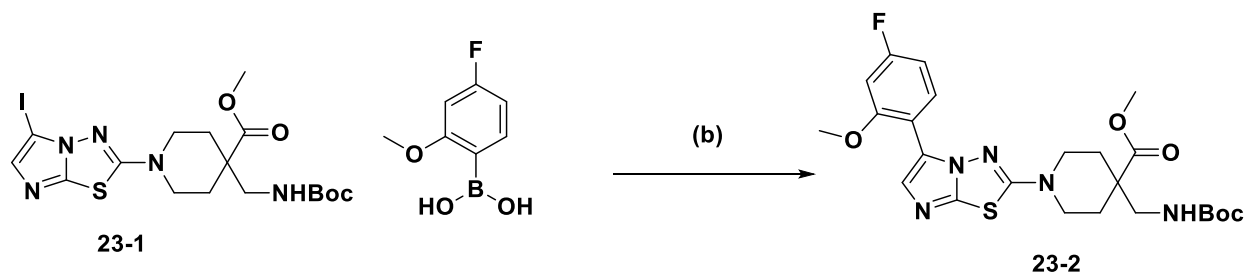
Ejemplo 23-0: N-((1-aminociclopropil)metil)-4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidina-4-carboxamida



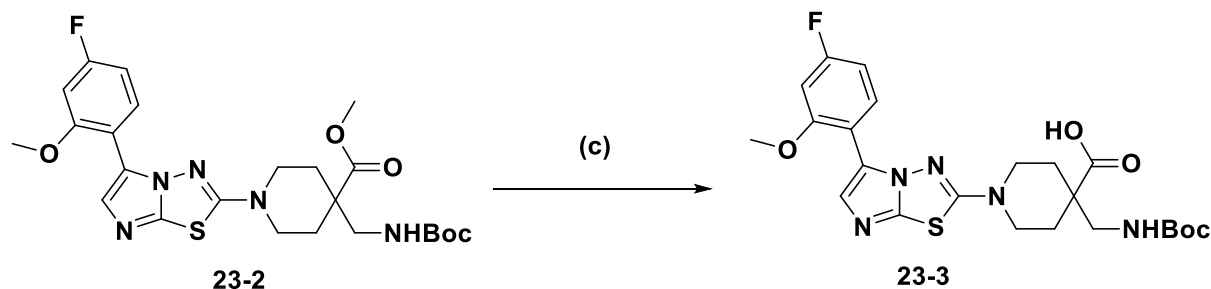
[00273] El Compuesto 23-0 fue preparado de la siguiente manera:



[00274] A una suspensión del Compuesto 1 (363 mg, 1,102 mmol) en EtOH (5 mL), se agregaron DIPEA (0,385 mL, 2,203 mmol) y metil 4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidina-4-carboxilato (300 mg, 1,102 mmol). La suspensión resultante fue calentada a 80 °C durante 8 horas. La mezcla fue apagada con una solución saturada de NaHCO₃ y diluida con EtOAc. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas in vacuo para obtener 460 mg del Compuesto 23-1. LC-MS = 522,1 [M+H]⁺.

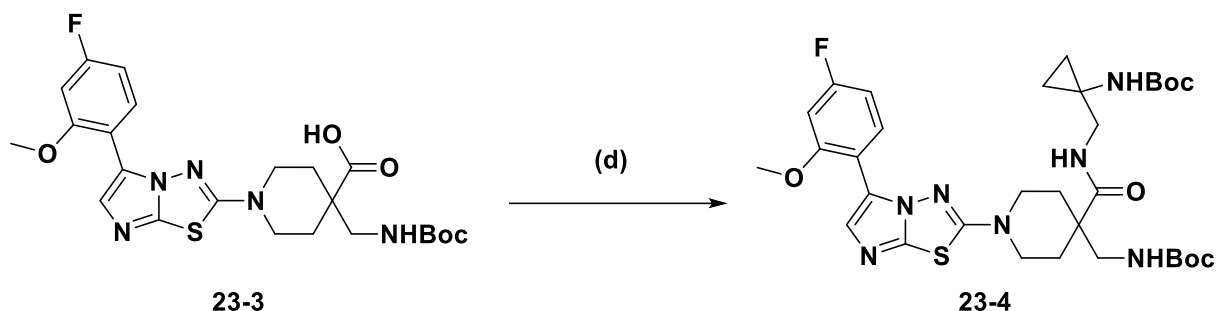


[00275] A una solución del Compuesto 23-1 (100 mg, 0,192 mmol), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (42,4 mg, 0,249 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,671 mL, 1,343 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó PdCl₂(Ph₃P)₂ (9,59 μmol). La mezcla resultante fue calentada a 100 °C durante 2 horas. La mezcla fue apagada con una solución saturada de NaHCO₃ y luego diluida con EtOAc. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/Ciclohexano para obtener 83 mg del Compuesto 23-2 como un sólido. LC-MS = 520,0 [M+H]⁺.

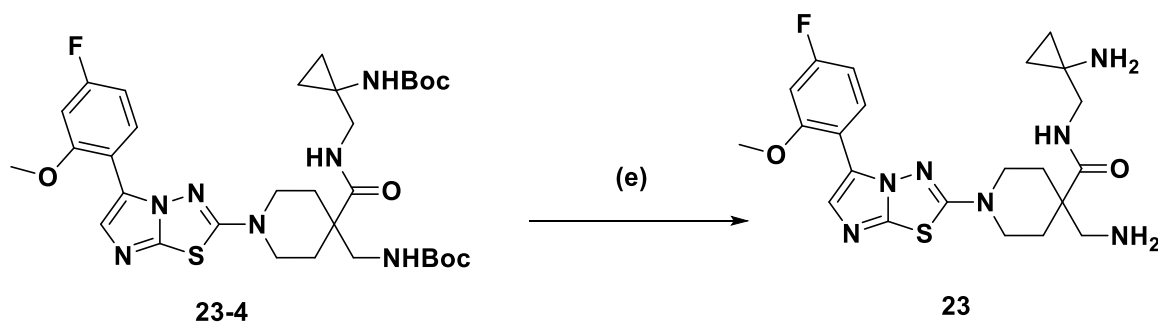


[00276] A una solución del Compuesto 23-2 (30 mg, 0,058 mmol) en MeOH (462 μL) y H₂O (115 μL), se agregó LiOH (2,77 mg, 0,115 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente y luego concentrada in vacuo para obtener el Compuesto 23-3. LC-MS = 506,2 [M+H]⁺.

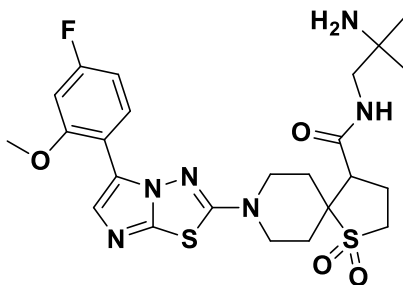


[00277] Una solución del Compuesto 23-3 (29 mg, 0,057 mmol), terc-butil (1-(aminometil)ciclopropil)carbamato (14,75 mg, 0,079 mmol), HATU (34,4 mg, 0,091 mmol) y DIPEA (0,025 mL, 0,141 mmol) fue disuelta en DMF (1 mL). La reacción fue agitada durante 48 horas. La mezcla fue apagada con una solución saturada de NaHCO₃ y luego se agregó EtOAc. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-20% MeOH/DCM para obtener 22 mg del Compuesto 23-4 como un aceite. LCMS = 674,6 [M+H]⁺.

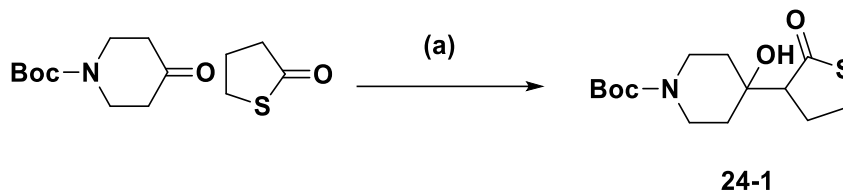


[00278] Una solución del Compuesto 23-4 (22 mg, 0,033 mmol) y TFA (200 µL, 2,60 mmol) en DCM (600 µL) fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción fue concentrada in vacuo y purificada por HPLC preparativa para obtener 10,5 mg del Compuesto 23. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 3H), 7,86 (s, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,66 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,51 - 3,34 (m, 4H), 3,15 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 0,92 - 0,79 (m, 4H). LC-MS = 474,2 [M+H]⁺.

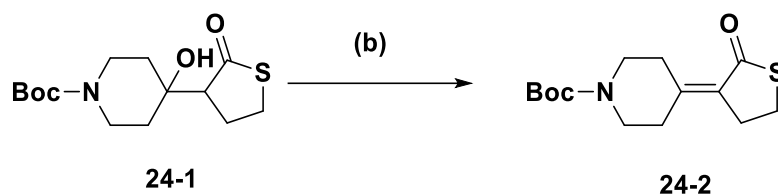
Ejemplo 24-0: N-(2-amino-2-metilpropil)-8-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-tia-8-azaespiro[4,5]decano-4-carboxamida 1,1-dióxido



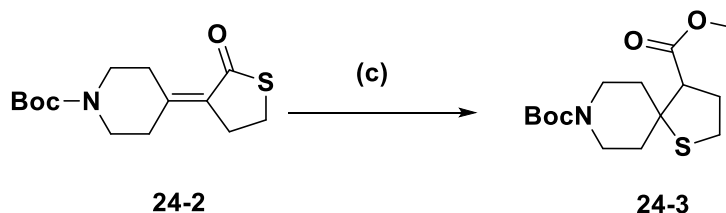
[00279] El Compuesto 24-0 fue preparado de la siguiente manera:



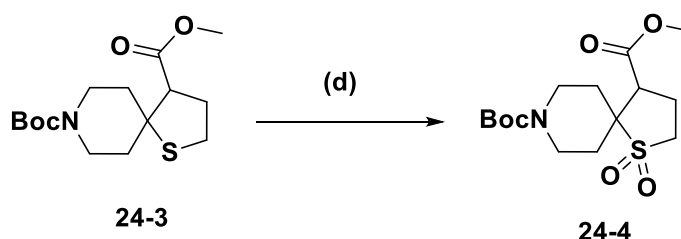
[00280] A una solución agitada de dihidrotiofen-2(3H)-ona (3,07 g, 30,11 mmol) en THF (50 mL) se agregó LiHMDS (30 mL, 30,11 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y fue agitada durante 1 hora. Se agregó terc-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (5 g, 25,09 mmol) en THF (30 mL) a la mezcla de reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica fue lavada con solución salina y secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 30-40% EtOAc/n-hexano para obtener 6,12 g del Compuesto 24-1 como un sólido. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 3,94 (br s, 2H), 3,68 (br s, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,13 (br s, 2H), 2,66 (dd, $J = 13,2, 7,0$ Hz, 1H), 2,43 (dtd, $J = 12,0, 7,0, 2,9$ Hz, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,67 (dd, $J = 13,2, 2,4$ Hz, 1H), 1,59-1,48 (m, 3H), 1,45 (s, 9H). LC-MS = 202,10 $[\text{M}-100]^+$ (De-Boc), tiempo de retención = 1,47 minutos.



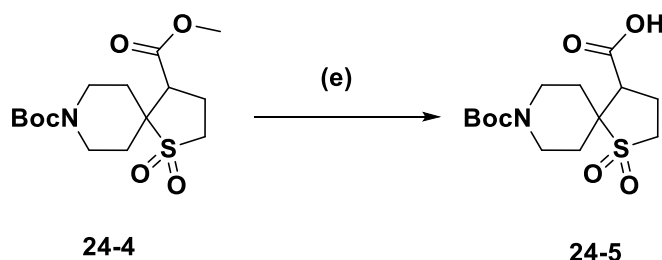
[00281] A una solución agitada del Compuesto 24-1 (6,0 g, 19,9 mmol) en DCM (60 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó Et_3N (27,7 mL, 199 mmol) y MsCl (3,08 mL, 39,81 mmol). La reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y fue agitada durante 18 horas. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NaHCO_3 y extraída con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica fue lavada con solución salina y secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 30-40% EtOAc/hexano para obtener 1,2 g del Compuesto 24-2 como un líquido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,53 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 4H), 2,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H). LC-MS = 184,10 $[\text{M}-100]^+$ (De-Boc), tiempo de retención = 1,54 minutos.



[00282] A una solución agitada del Compuesto 24-2 (3,3 g, 2,82 mmol) en MeOH (330 mL) se agregó Et₃N (0,79 mL, 5,64 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C y agitada durante 32 horas. La reacción fue concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5-10% EtOAc/n-hexano para obtener 1,2 g del Compuesto 24-3 como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,09 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,06 – 2,68 (m, 5H), 2,50 – 2,27 (m, 2H), 2,14 (td, J = 13,0, 4,6 Hz, 1H), 1,67 (ddd, J = 13,1, 10,1, 2,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H) 1,42-1,48 (m, 1H). LC-MS = 216,15 [M-100]⁺ (De-Boc), tiempo de retención = 1,61 minutos.

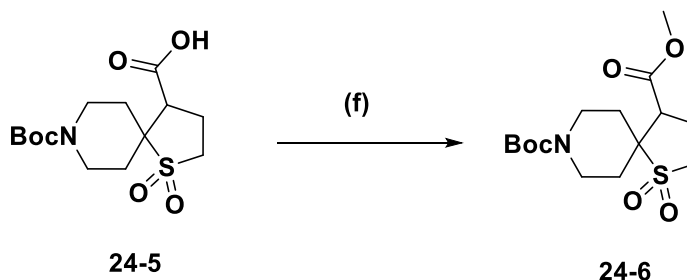


[00283] A una solución agitada del Compuesto 24-3 (1,1 g, 2,85 mmol) en DCM (30 mL) se agregó mCPBA (1,4 g, 5,17 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE y el filtrado fue lavado con NaHCO₃ saturado, la capa acuosa fue extraída con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 1,1 g del Compuesto 24-4 como un líquido incoloro, que fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,94 (bs, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,50 – 3,32 (m, 2H), 3,30 – 3,18 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 2,51 – 2,40 (m, 1H), 2,29 -2,20 (m, 2H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 1,65 -1,52 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

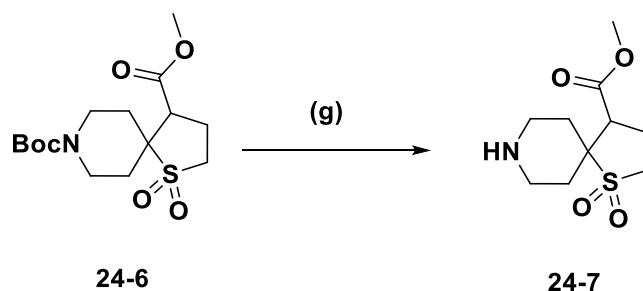


[00284] A una solución agitada del Compuesto 24-4 (1,1 g, 3,16 mmol) en THF:H₂O (10 mL, 1:1) se agregó LiOH·H₂O (0,19 g, 4,74 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue acidificada con ácido cítrico

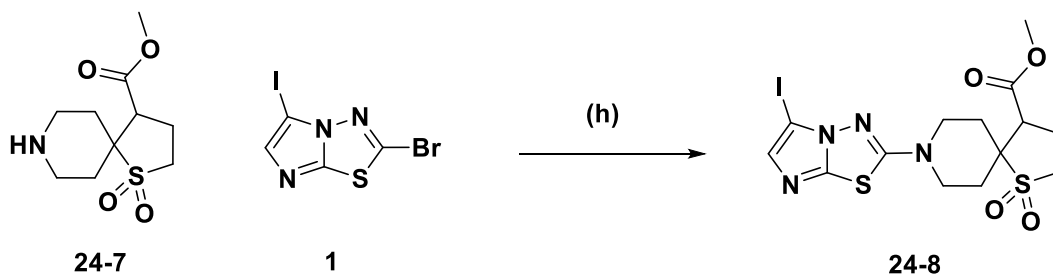
saturado a pH = 4 y extraída con DCM (50 mL x 2). La capa orgánica fue lavada con solución salina y secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo para obtener 0,9 g del Compuesto 24-5 como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,85 -3,70 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,15 (dt, J = 13,3, 9,0 Hz, 2H), 2,94 (dd, J = 10,4, 7,1 Hz, 1H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 2,04 (td, J = 9,9, 4,0 Hz, 3H), 1,57 (ddd, J = 15,0, 11,2, 4,9 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).



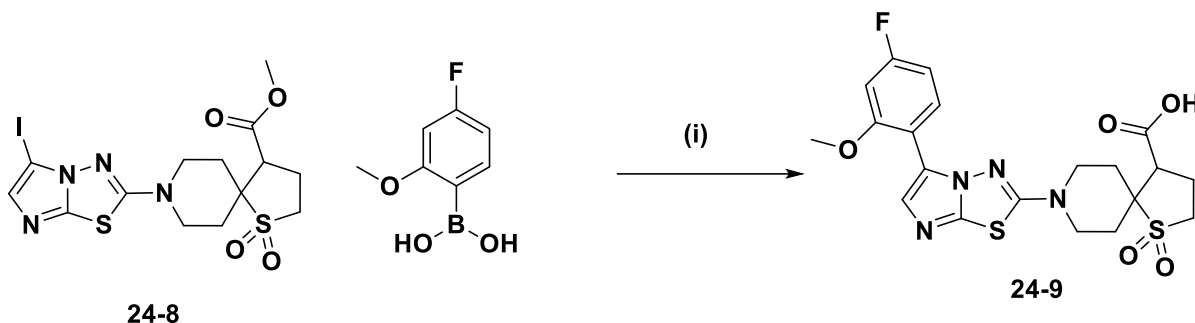
[00285] A una solución agitada del Compuesto 24-5 (350 mg, 1,05 mmol) en DMF (5 mL) se agregó K₂CO₃ (290 mg, 2,1 mmol) a 0 °C, luego de agitar durante 10 minutos se agregó MeI (296 mg, 2,1 mmol) por goteo y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 7 horas. Luego se agregó H₂O a la mezcla de reacción y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc (2 X 30 mL), la capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo para obtener 350 mg del Compuesto 24-6 como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (bs, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,44 (bs, 1H), 3,35 (ddd, J = 13,4, 9,5, 3,9 Hz, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 11,2, 6,5 Hz, 1H), 2,45 (ddt, J = 14,1, 11,2, 9,3 Hz, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 2H), 2,15 – 2,01 (m, 3H), 1,65 -1,52 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).



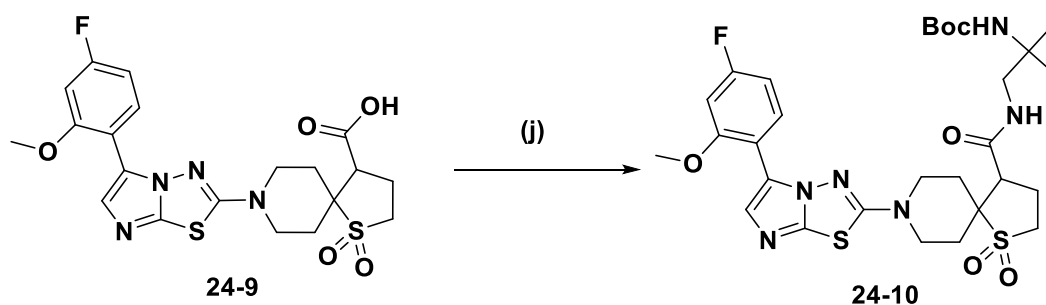
[00286] A una solución del Compuesto 24-6 (350 mg, 1,0 mmol) en dioxano (3 mL) se agregaron 4 M de HCl en dioxano (3 mL) a 0 °C, luego se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción fue concentrada in vacuo para obtener 350 mg del Compuesto 24-7 que fue utilizado en el siguiente paso sin purificación. LC-MS = 248,0 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,15 minutos.



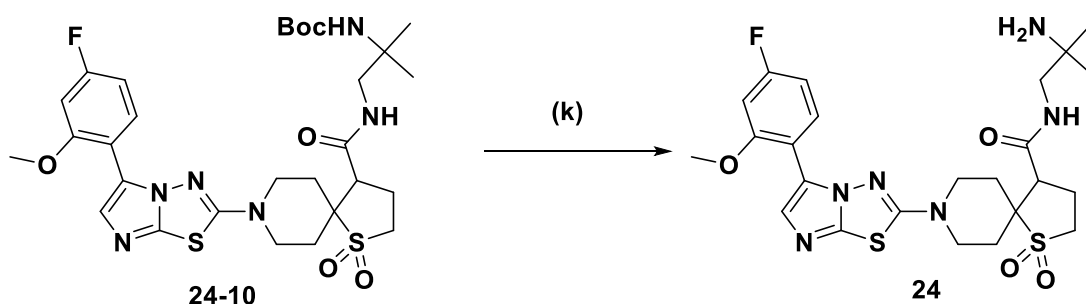
[00287] El Compuesto 24-7 (1 equiv), el Compuesto 1 (1 equiv), DIPEA (2 equiv) y MeCN (volumen 15-20) fueron calentados a 100 °C durante 90 minutos en MW. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y agitada durante 1 hora a temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado. El sólido fue filtrado y lavado con MeCN y pentano. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5/95 MeOH/DCM para obtener el Compuesto 24-8 como un aceite., ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (s, 1H), 3,82 – 3,77 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 – 3,34 (m, 3H), 3,23 – 2,98 (m, 2H), 2,59 – 2,18 (m, 4H), 1,94 – 1,76 (m, 2H).



[00288] A un tubo sellado conteniendo el Compuesto 24-8 (1,0 equiv.) en dioxano: H_2O (4:1) se agregó K_2CO_3 (3 equiv.), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (1,5 equiv.) y complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (5 mol %). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 6 horas antes de ser diluida con H_2O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , luego solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas in vacuo para obtener un material crudo confirmado por LC-MS = 495,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,48 minutos = 481,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,40 minutos para ácido (Método 12). El compuesto crudo fue absorbido en THF: H_2O (5 mL, 4:1) enfriado a 0 °C y se agregó LiOH (22 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción fue concentrada in vacuo, disuelta en H_2O , lavada con DCM (10 mL x 3) y luego la capa acuosa fue acidificada con KHSO_4 a pH ácido. La capa acuosa fue extraída con DCM (20 mL x 3), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas in vacuo para obtener el Compuesto 24-9 como un sólido. LC-MS = 481,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,39 minutos.

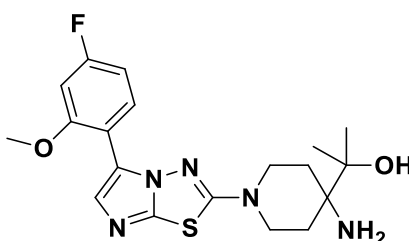


[00289] A una solución del Compuesto 24-9 (100 mg, 0,21 mmol) en DCM (8 mL) se agregó DIPEA (0,072 mL, 0,42 mmol) seguido por la adición de terc-butil (1-amino-2-metilpropan-2-il)carbamato (31 mg, 0,17 mmol) a 0 °C agitándose durante 5 minutos. Se agregó T₃P-50% en EtOAc (159 mg, 0,25 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa acuosa fue extraída con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 2-3% MeOH en DCM para obtener 50 mg del Compuesto 24-10 como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (dd, J = 8,5, 6,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,82 – 6,67 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 – 3,72 (m, 3H), 3,69 – 3,52 (m, 1H), 3,49 – 3,28 (m, 3H), 3,24 – 3,09 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 11,6, 6,3 Hz, 1H), 2,69 – 2,51 (m, 1H), 2,41 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 3H), 2,12 – 1,97 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,41 (s, 6H). LC-MS = 651,35 [M+H]⁺ tiempo de retención = 1,49 minutos.

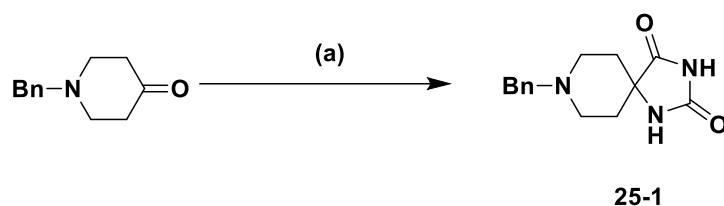


[00290] A una solución del Compuesto 24-10 en dioxano (10 mL) se agregaron 4 M de HCl en dioxano (10 mL) a 0 °C, luego se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente fue evaporado in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por trituración en MeCN y pentano, y se filtró y secó el sólido resultante para obtener el Compuesto 24 como sal de HCl. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ 8,55 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,8, 8,1, 2,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,77 – 3,64 (m, 1H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 3,20 – 3,05 (m, 2H), 2,57 – 2,40 (m, 2H), 2,40 – 2,05 (m, 4H), 1,28 (d, J = 4,0 Hz, 6H). LC-MS = 551,6 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,32 minutos.

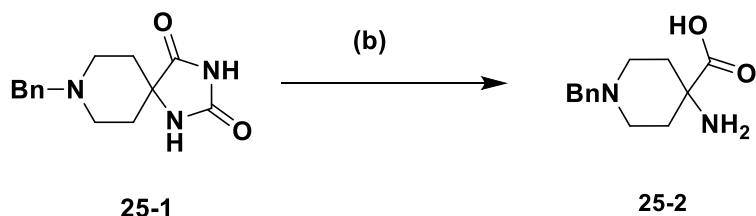
Compuesto 25-0: 2-(4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol



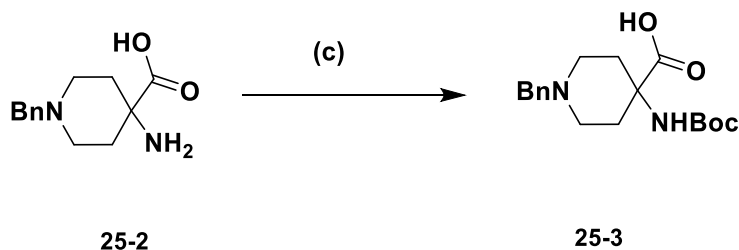
[00291] El Compuesto 25-0 fue preparado de la siguiente manera :



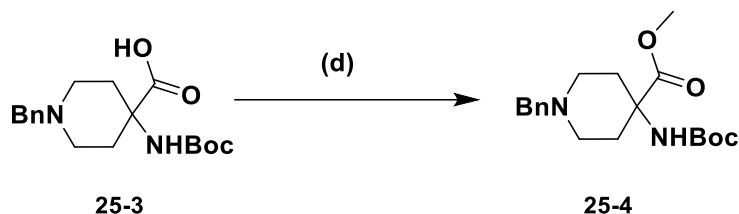
[00292] Una mezcla de 1-bencilpiperidin-4-ona (30 g, 159 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (107 g, 1113 mmol) y NaCN (23,4 g, 477 mmol) en H_2O (210 mL) y EtOH (210 mL) fue agitada a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el sólido resultante fue lavado con H_2O (150 mL), y secado para obtener 37 g del Compuesto 25 -1 como un sólido. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 1,51 (br, d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 1,73 - 1,90 (m, 2H), 2,15 - 2,35 (m, 2H), 2,60 - 2,77 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 7,18 - 7,39 (m, 5H).



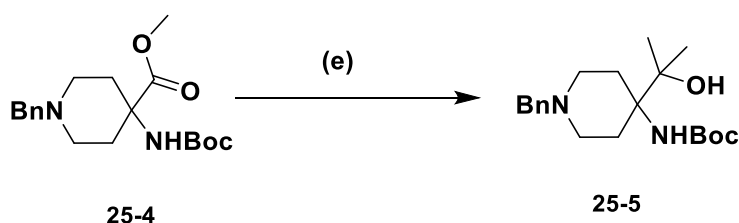
[00293] Una mezcla del Compuesto 25-1 (37 g, 143 mmol) y KOH (80 g, 1430 mmol) en H_2O (400 mL) fue agitada a 100 °C durante 24 horas. La mezcla fue enfriada a 15 °C. El pH de la reacción se ajustó a 6 con HCl acuoso (6 M) a 0 °C. La mezcla de reacción fue filtrada, lavada con H_2O y MTBE, y concentrada in vacuo para obtener 31 g del Compuesto 25-2 como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,86 (br, s, 2H), 2,11 (br, d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,80 - 3,06 (m, 4H), 3,92 (br, s, 2H), 7,29 - 7,49 (m, 5H).



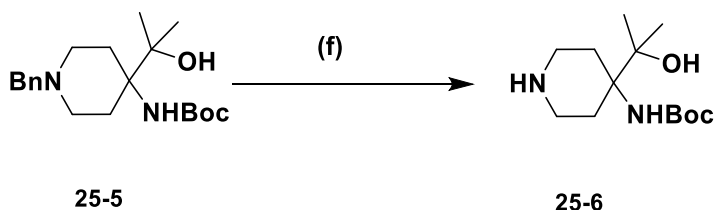
[00294] A una solución del Compuesto 25-2 (15 g, 64 mmol) y NaOH (10,2 g, 256 mmol) en H_2O (50 mL) y dioxano (50 mL), se agregó $(\text{Boc})_2\text{O}$ (41,9 g, 192 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 15 °C durante 3 horas. La mezcla fue filtrada y el sólido resultante fue lavado con H_2O (50 mL) y secado para obtener 17 g del Compuesto 25-3 como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 1,43 (s, 9H), 2,35 - 2,11 (m, 4H), 2,99 - 2,77 (m, 2H), 3,16 (br, s, 2H), 4,07 (br, s, 2H), 7,54 - 7,20 (m, 5H). LC-MS = 335,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00295] A una solución del Compuesto 25-3 (8 g, 20 mmol) en DCM (50 mL) y MeOH (5 mL), se agregó TMSCHN₂ (2 M, 4,6 g, 40 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 15 °C durante 3 horas. La mezcla fue concentrada in vacuo. La reacción fue purificada por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 1:0 a 1:2 de éter de petróleo:EtOAc para obtener 4,5 g del Compuesto 25-4 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (br, s, 9H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 2,12 - 2,29 (m, 2H), 3,32 (br, s, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 7,20 - 7,37 (m, 5H). LC-MS = 349,3 [M+H]⁺.



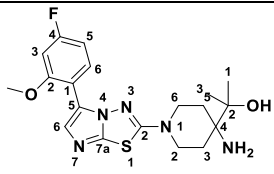
[00296] A una solución del Compuesto 25-5 (4,5 g, 12 mmol) en THF anhidro (50 mL), se agregó lentamente MeMgBr (3 M en Et₂O, 12,6 mL, 37,8 mol) a -15 °C. La mezcla fue agitada durante 0,5 horas y luego entibiada a 15 °C durante 15,5 horas. La mezcla fue vertida en una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre MgSO₄ y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa para obtener 1,6 g del Compuesto 25-5 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (s, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 1,89 - 2,11 (m, 4H), 2,58 (br, d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,17 - 7,35 (m, 5H). LC-MS = 349,4 [M+H]⁺.



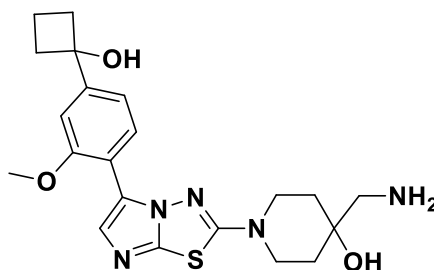
[00297] Una suspensión del Compuesto 25-5 (1,6 g, 4,6 mmol) y Pd/C (2 g, contenido del 10%) en MeOH (1 mL) fue agitada bajo H₂ (15 psi) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado in vacuo para obtener 968,5 mg del Compuesto 25-6 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 1,17 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,62 (dt, J = 4,3,

13,2 Hz, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 2H), 2,64 - 2,79 (m, 2H), 2,80 - 2,92 (m, 2H). LC-MS = 259,2 [M+H]⁺.

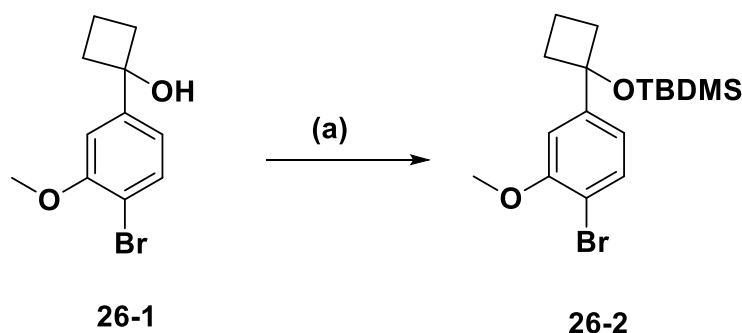
[00298] El siguiente compuesto 25-0 fue preparado mediante la misma ruta usada para preparar el Compuesto 4-0.

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
25-0	 2-(4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,02 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,53 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 2,20 (td, J = 13,2, 5,2 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₄ FN ₅ O ₂ S 405,2 encontrado 406,3 [M+H] ⁺

Ejemplo 26-0: 4-(aminometil)-1-(5-(4-(1-hidroxiciclobutil)-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol

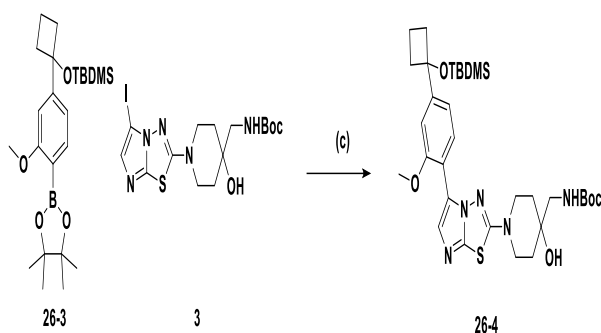


[00299] El Compuesto 26-0 fue preparado de la siguiente manera :

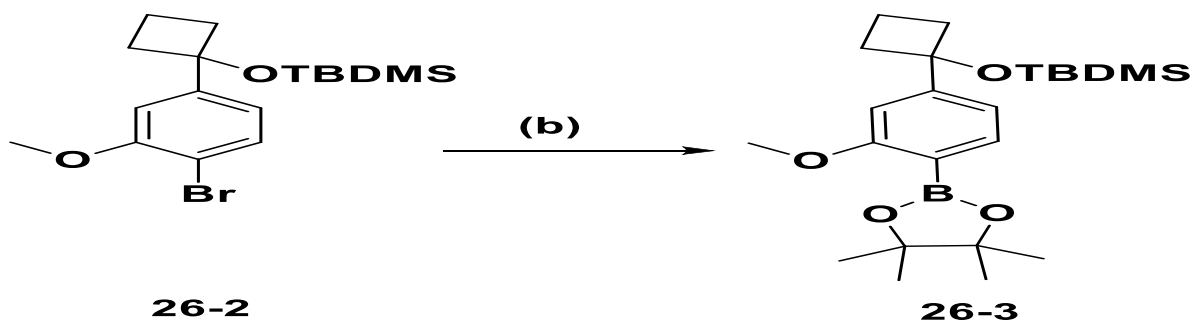


[00300] A una solución del Compuesto 26-1 (500 mg, 2,06 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C, se agregaron imidazol (420 mg, 6,17 mmol), TBDMS-Cl (620 mg, 4,11 mmol) y DMAP (5 mg). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción fue diluida con H₂O y extraída dos veces con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-2% EtOAc/n-hexano para obtener 410 mg del Compuesto 26-2 como un aceite. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, J

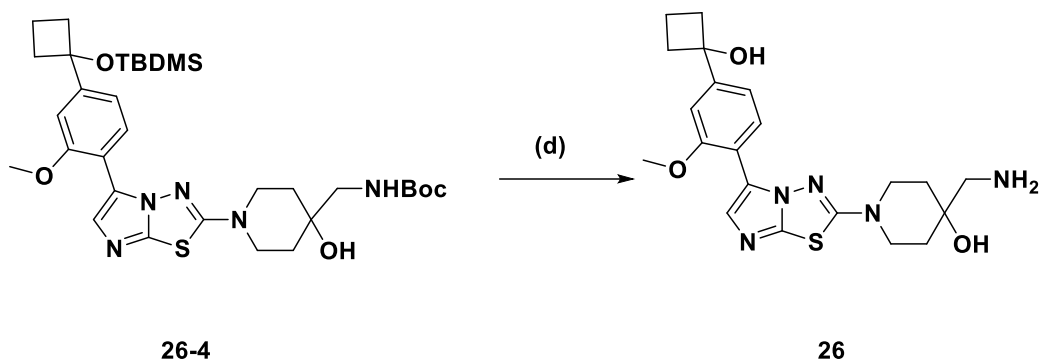
= 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,26 – 1,14 (m, 3H), 1,02 – 0,95 (m, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).



[00301] Una solución del Compuesto 26-2 (0,15 mmol), $B(O^iPr)_3$ (1,0 equiv.), complejo $Pd(dppf)Cl_2$ -DCM (5 mol %), 1 M de una solución acuosa de Na_2CO_3 (2,0 equiv.) en DMF (1,7 mL) se dejó purgar bajo argón durante unos pocos minutos antes de calentar el tubo de reacción con microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas in vacuo para obtener 365 mg del Compuesto 26-3 como un líquido marrón.

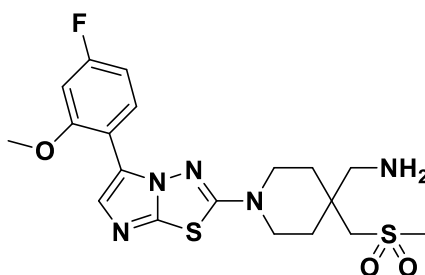


[00302] A una solución del Compuesto 3 (1,0 equiv.) en dioxano/ H_2O (4:1), se agregaron K_2CO_3 (3,0 equiv.), Compuesto 26-3 (1,5 equiv.) y complejo $Pd(dppf)Cl_2$ -DCM (5 mol %). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , luego solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar 70 mg del Compuesto 26-4 como un sólido. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 5,04 – 4,85 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 – 3,64 (m, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 2H), 3,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,75 – 1,70 (m, 3H), 1,70 – 1,55 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,35 – 1,15 (m, 3H), 1,08 – 0,99 (m, 1H), 0,91 (s, 6H), 0,13 – -0,20 (m, 9H); LC-MS m/z 631,0 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,76 minutos.

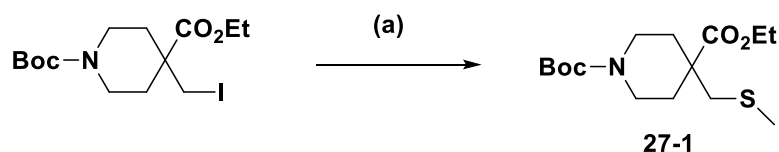


[00303] El Compuesto 26 fue preparado a partir del Compuesto 26-4 (40 mg) usando el procedimiento de desprotección de Boc B. El material crudo fue purificado por trituración en MeOH al 5% en MeCN, a lo que siguió la trituración en pentano para obtener 26 mg del Compuesto 26 como un sólido. ^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,53 (dd, $J = 8,1, 3,4$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 – 7,64 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,94 – 3,76 (m, 2H), 3,76 – 3,55 (m, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 3H), 3,19 – 3,02 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,92 – 1,74 (m, 3H), 1,26 – 1,13 (m, 2H); LC-MS = 415,85 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,30 minutos.

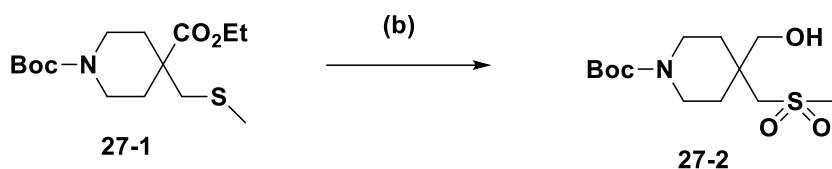
Ejemplo 27-0: ((1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-((metilsulfonyl)metil)piperidin-4-il)metanamina



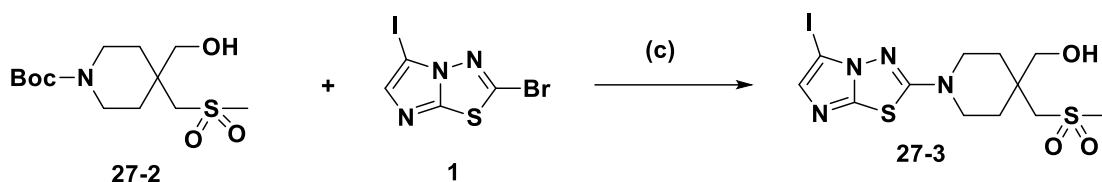
[00304] El Compuesto 27-0 fue preparado de la siguiente manera :



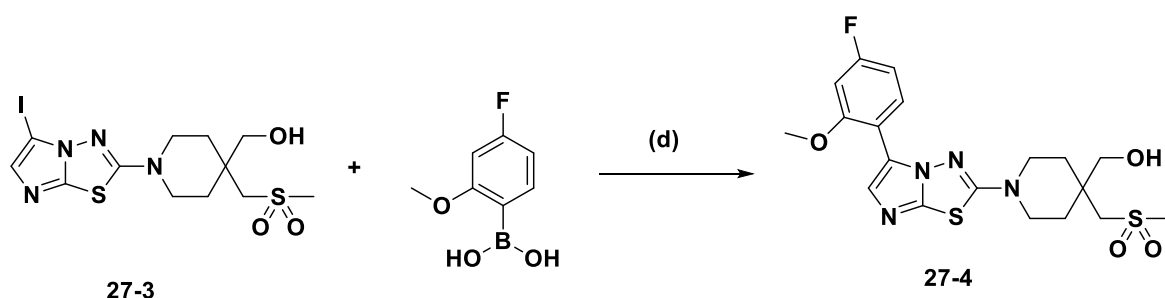
[00305] A una solución de 1-(terc-butyl) 4-etil 4-(yodometil)piperidina-1,4-dicarboxilato en DMF (2 mL), se agregó NaSMe (48,5 mg). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 14 horas. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue lavada dos veces con H_2O y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, y concentrada in vacuo. El residuo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-10% EtOAc/heptano para obtener 180 mg del Compuesto 27-1 como un aceite.



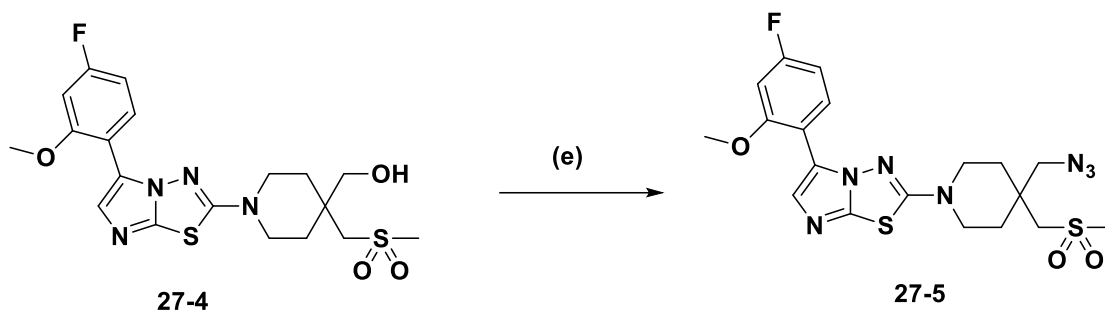
[00306] A una solución del Compuesto 27-1 en DCM (1,8 mL), se agregó mCPBA a -5 °C. La mezcla de reacción fue agitada a -5 °C durante 15 minutos, luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue apagada con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla fue extraída con EtOAc, la capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada in vacuo. El material crudo fue disuelto en THF (1,2 mL) y se agregó LiAlH₄ (2 M en THF) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción fue apagada con 2 M de NaOH y agua, luego fue diluida con EtOAc y se agregó Na₂SO₄. La mezcla fue filtrada y concentrada in vacuo. El residuo fue disuelto en EtOAc-DCM, luego fue filtrado y concentrado in vacuo para obtener 177 mg del Compuesto 27-2 como un aceite.



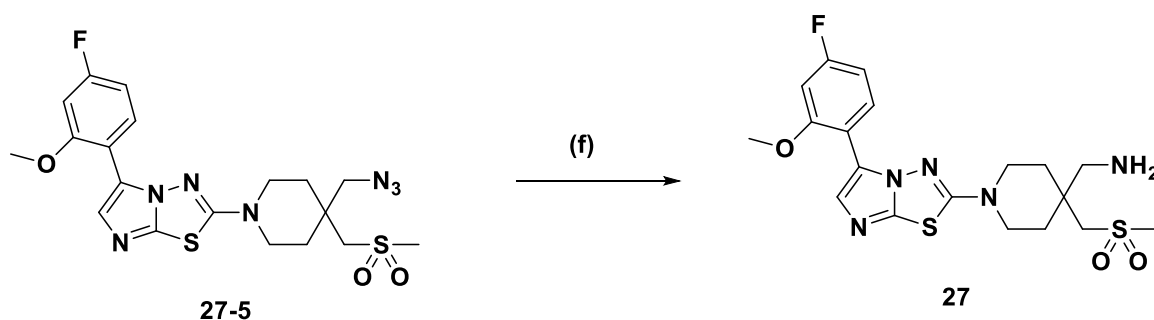
[00307] A una solución del Compuesto 27-2 en MeOH (0,5 mL) se agregaron 4 M de HCl en dioxano (0,8 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla fue concentrada in vacuo. Este residuo fue disuelto en EtOH (1,5 mL). A esta solución se agregaron DIPEA (0,380 mL, 2,30 mmol) y Compuesto 1 (140 mg, 0,424 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 100 °C durante 3 horas. El precipitado resultante fue triturado con MeCN, filtrado, lavado con MeCN, y secado para obtener 108 mg del Compuesto 27-3 como un sólido. LC-MS = 457,1 [M+H]⁺.



[00308] Una mezcla del Compuesto 27-3 (66,9 mg, 0,147 mmol), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (32,4 mg, 0,191 mmol) y PdCl₂(Ph₃P)₂ (5,15 mg, 7,33 μmol) en 2 M de Na₂CO₃ y dioxano (0,5 mL) fue agitada a 100 °C durante 1 hora. Esta mezcla fue purificada por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida 0-100% EtOAc/hHeptano luego 95/5 MeOH/DCM para obtener 67,5 mg del Compuesto 27-4. LC-MS = 455,3 [M+H]⁺.

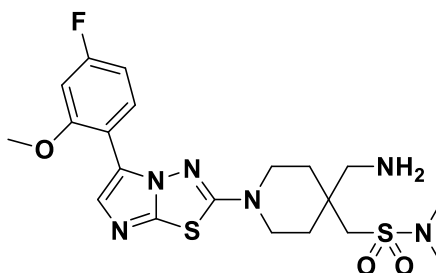


[00309] A una solución del Compuesto 27-4 (67 mg, 0,147 mmol) en DCM (1,8 mL), se agregaron Et₃N (0,103 mL, 0,737 mmol), DMAP (1 mg, 8,19 μ mol) y MsCl (0,029 mL, 0,369 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó más MsCl (0,02 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue lavada con H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada in vacuo. El residuo resultante fue disuelto en DMF (0,5 mL) y se agregaron NaN₃ (90 mg, 1,38 mmol) y 15-corona-5 (0,233 mL, 1,18 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 60 °C durante 17 horas. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue lavada con H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada in vacuo para obtener 60 mg del Compuesto 27-5. LC-MS = 480,2 [M+H]⁺.

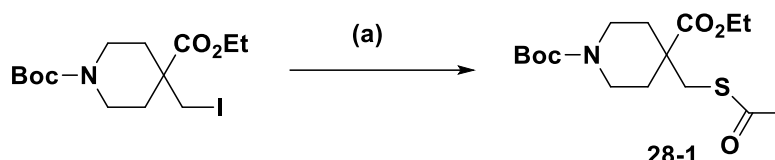


[00310] A una solución del Compuesto 27-5 (60 mg, 0,125 mmol) en THF (0,8 mL) y H₂O (0,2 mL), se agregó Ph₃P (65,6 mg, 0,250 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 60 °C durante 6,5 horas. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue extraída con HCl acuoso y agua. Las capas acuosas combinadas fueron lavadas con EtOAc y luego basificadas con NaOH acuoso, y extraídas con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada in vacuo. El residuo fue purificado por HPLC preparativa para obtener 31,4 mg del Compuesto 27. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,69 (d, J = 16,0 Hz, 4H), 3,54 (ddd, J = 13,4, 9,6, 3,4 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,18 – 1,83 (m, 2H), 1,77 (ddd, J = 13,9, 10,1, 4,3 Hz, 2H). LC-MS = 454,1 [M+H]⁺.

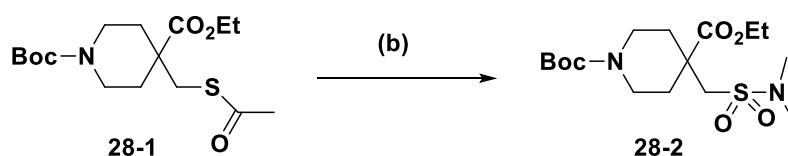
Ejemplo 28-0: 1-(4-(aminometil)-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)-N,N-dimetilmetanosulfonamida



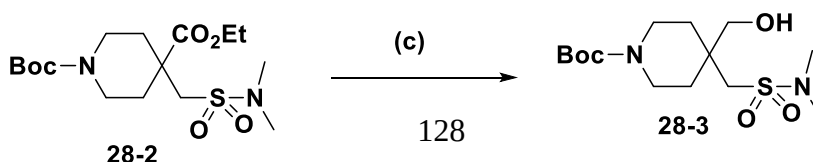
[00311] El Compuesto 28-0 fue preparado de la siguiente manera :



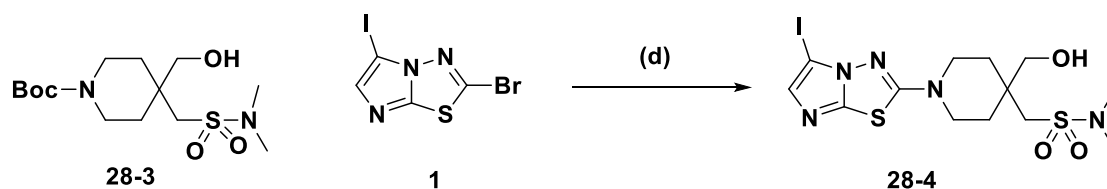
[00312] A una solución de 1-(terc-butyl) 4-etil 4-(yodometil)piperidina-1,4-dicarboxilato (250 mg, 0,629 mmol) en DMF (2 mL), se agregó etanotioato de potasio (144 mg, 1,259 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó más etanotioato de potasio (60 mg), luego la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 13 horas. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue lavada con H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada in vacuo. El residuo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida 0-10% EtOAc/heptano para obtener 165 mg del Compuesto 28-1 como un aceite.



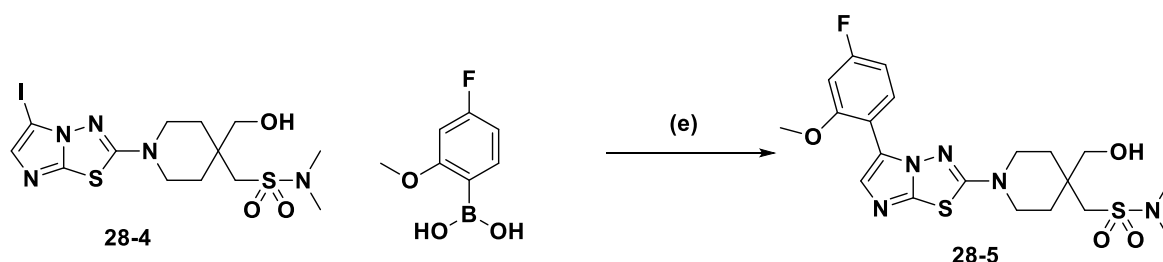
[00313] A NCS (255 mg, 1,911 mmol) se agregó una solución de 3 M de HCl (0,167 mL), H₂O (0,06 mL) y MeCN (1 mL). A esta mezcla se agregó una solución del Compuesto 28-1 en MeCN (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 50 minutos. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue lavada con H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada in vacuo. El residuo resultante fue disuelto en MeCN (1,5 mL) y se agregó Me₂NH acuosa (0,3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue lavada con H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada in vacuo para obtener el Compuesto 28-2.



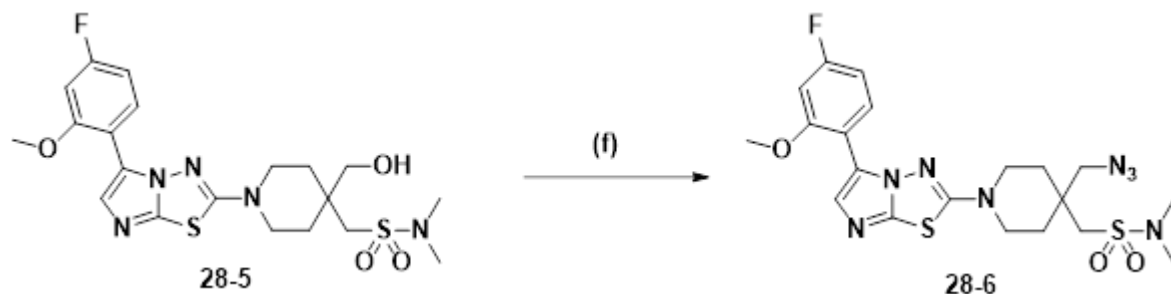
[00314] A una solución del Compuesto 28-2 (130 mg, 0,343 mmol) en THF (1,2 mL), se agregó LiAlH_4 (2 M, 0,24 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue apagada mediante la adición de 2 M de NaOH y agua. La mezcla fue diluida con EtOAc, y secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, y concentrada in vacuo para obtener 88 mg del Compuesto 28-3.



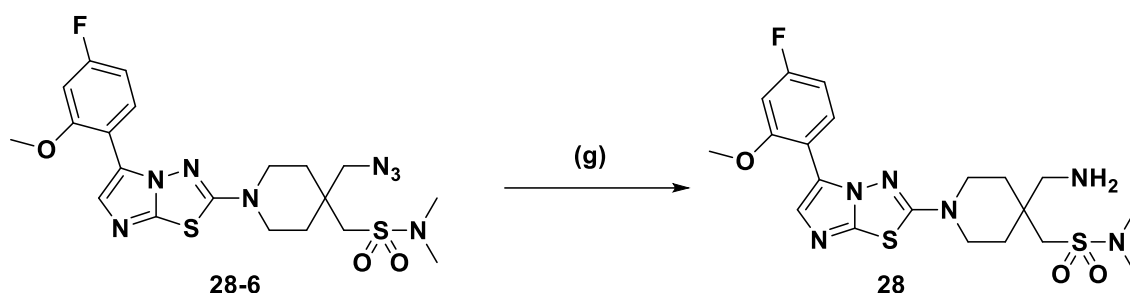
[00315] A una solución del Compuesto 28-3 (88 mg, 0,262 mmol) en MeOH (0,5 mL), se agregó HCl en dioxano (0,8 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego la mezcla fue concentrada in vacuo. El residuo fue disuelto en EtOH (1,5 mL) y luego se agregaron Compuesto 1 (78 mg, 0,235 mmol) y DIPEA (0,8 mL, 3,20 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 100 °C durante 3 horas. La mezcla fue concentrada in vacuo. El residuo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida 0-100% EtOAc/heptano para obtener 76 mg del Compuesto 28-4. LC-MS = 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00316] Una mezcla del Compuesto 28-4 (76 mg, 0,157 mmol), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (334,6 mg, 0,204 mmol), y $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (5,5 mg, 7,83 μmol) en Na_2CO_3 acuoso (2 M, 0,391 mL, 0,783 mmol) y dioxano (0,5 mL) fue agitada a 100 °C durante 1 hora. La mezcla fue purificada por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida 0-100% EtOAc/heptano luego 100% (10:90 MeOH:DCM) para obtener 55,9 mg del Compuesto 28-5. LC-MS = 484,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

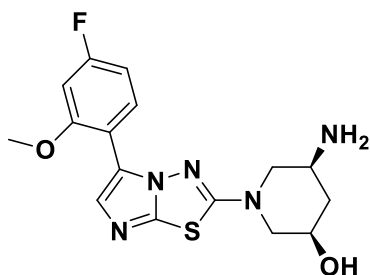


[00317] A una solución del Compuesto 28-5 (55 mg, 0,114 mmol) en DCM (0,8 mL), Et₃N (0,079 mL, 0,569 mmol), se agregaron DMAP (13,90 mg, 0,114 mmol) y MsCl (0,022 mL, 0,284 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue lavada con H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada in vacuo. El residuo fue disuelto en DMF (0,5 mL) y luego se agregaron NaN₃ (59,2 mg, 0,910 mmol) y 15-corona-5 (0,180 mL, 0,910 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 60 °C durante 1 hora, luego a 100 °C durante 7 horas. Se agregó más NaN₃ (26 mg). La mezcla de reacción fue agitada a 100 °C durante 13 horas. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue lavada con H₂O y solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada in vacuo para obtener 44 mg del Compuesto 28-6. LC-MS = 509,2 [M+H]⁺.

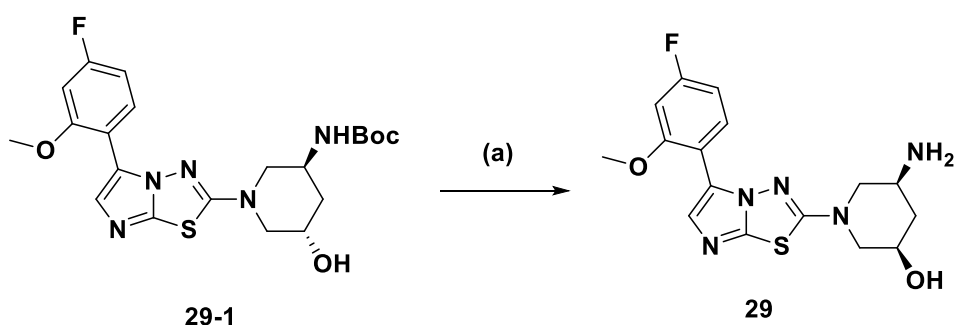


[00318] A una solución del Compuesto 28-6 (44 mg, 0,087 mmol) en THF (0,7 mL) y H₂O (0,16 mL), se agregó Ph₃P (45,4 mg, 0,173 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 60 °C durante 9 horas. Luego de la dilución con EtOAc, la mezcla fue extraída con HCl acuoso y agua. Las capas acuosas combinadas fueron lavadas con EtOAc, basificadas con NaOH acuoso, y extraídas con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada in vacuo. El residuo fue disuelto en MeOH y tratado con HCl en dioxano, luego concentrado in vacuo. El residuo fue purificado por HPLC preparativa para obtener 23,6 mg del Compuesto 28. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,22 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,77 (ddd, J = 13,6, 8,4, 4,6 Hz, 2H). LC-MS = 483,2 [M+H]⁺.

Compuesto 29-0: ((3R,5S)-5-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-ol

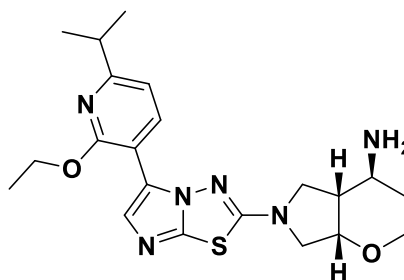


[00319] El Compuesto 29-0 fue preparado mediante la misma ruta usada para preparar el Compuesto 4-0, usando materiales de partida adecuados:

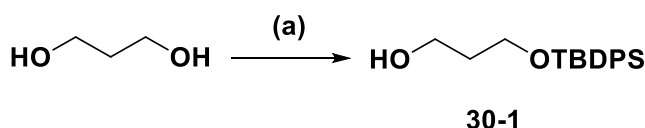


[00320] A una mezcla del Compuesto 29-1 (18,3 mg, 0,039 mmol), ácido 4-nitrobenzoico, (7,92 mg, 0,047 mmol) y Ph_3P (12,43 mg, 0,047 mmol) en THF (0,8 mL), se agregó disopropil azodicarboxilato (9,33 μL , 0,047 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 14 horas y luego concentrada in vacuo. El crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para obtener el compuesto intermedio que fue tratado con MeOH/4 M de HCl en dioxano a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo. El residuo luego fue triturado con MeOH/MeCN y filtrado. El sólido resultante fue lavado con CH_3CN y secado antes de ser tratado con 2 M de NaOH acuoso en MeOH a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de la dilución con agua, la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaOH acuoso, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas, y concentradas in vacuo. El residuo luego fue tratado con 4 M de HCl en dioxano, y concentrado in vacuo, luego diluido con agua, y liofilizado para obtener 2,7 mg del Compuesto 29 como un sólido. ^1H NMR sugirió que la estereoquímica del -OH estaba invertida. ^1H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 8,27 (dd, $J = 8,7, 6,5$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 11,0, 2,4$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (dd, $J = 14,1, 3,0$ Hz, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 3H), 2,21 (dt, $J = 14,4, 3,6$ Hz, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H). LCMS = 364,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

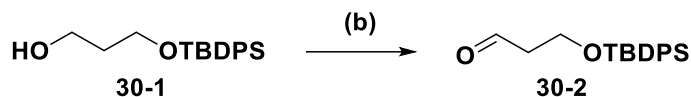
Ejemplo 30-0: (4S,4aR,7aS)-6-(5-(2-etoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina



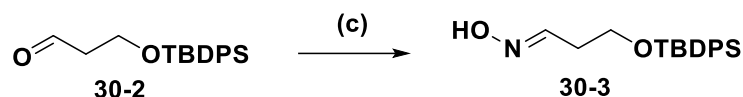
[00321] El Compuesto 30-0 fue preparado de la siguiente manera :



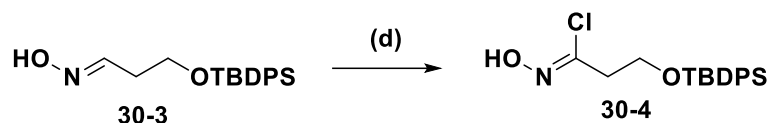
[00322] NaH (60% humidificado con parafina) (21,0 g, 526,3 mmol,) fue suspendido en THF (300 mL) bajo N₂ y enfriado a 0 °C. Se agregó 1,3-dihidroxi propano (40 g, 526,3 mmol) disuelto en THF (200 mL) por goteo mediante un embudo y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se agregó TBDPS-Cl (144,6 g, 526,3 mmol) disuelto en THF (100 mL) a la mezcla de reacción mediante un embudo a 0 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con H₂O helada y extraída con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 30/70 EtOAc/n-hexano para obtener 90 g del Compuesto 30-1 como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 – 7,57 (m, 4H), 7,51 – 7,31 (m, 6H), 3,91 – 3,79 (m, 4H), 2,38 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 1,81 (p, J = 5,6 Hz, 2H), 1,05 (s, 9H).



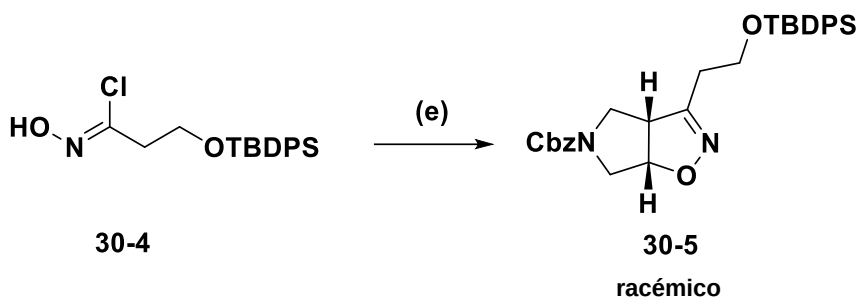
[00323] Se disolvió cloruro de oxalilo (19,0 mL, 214,96 mmol) en DCM (200 mL) bajo N₂ y fue enfriado a –78 °C. Se agregó DMSO (34,0 mL, 429,93 mmol) disuelto en DCM (200 mL) por goteo mediante un embudo a –78 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó el Compuesto 30-1 (45,0 g, 143,31 mmol) disuelto en DCM (200 mL) a la mezcla de reacción a –78 °C y se agitó durante otras 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con Et₃N (125 mL) a –78 °C y se dejó entibiar a temperatura ambiente durante 15 minutos a lo que siguió la adición de H₂O (200 mL). La capa acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 45 g del Compuesto 30-2. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 4H), 7,48 – 7,31 (m, 6H), 4,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 – 2,48 (m, 2H), 1,04 (s, 9H).



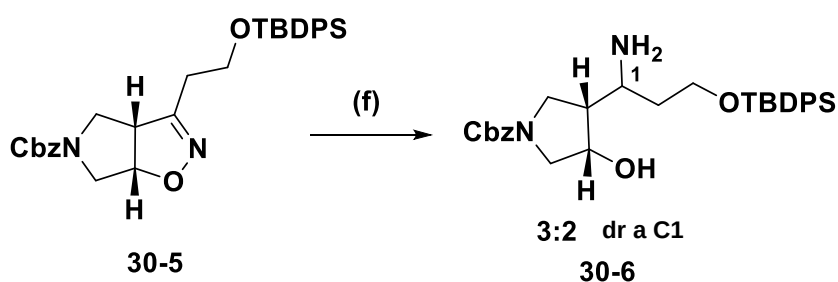
[00324] El Compuesto 30-2 (82,1 g, 263 mmol) fue disuelto en MeOH (1,60 L) bajo N₂ y enfriado a 0 °C. Se agregó piridina (80,5 g, 1,012 mol) por goteo seguida de la adición en porciones de hidroxil amina clorhidrato (27,4 g, 395 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo para obtener un residuo crudo que fue disuelto en H₂O y extraído con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 86 g del Compuesto 30-3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 – 7,69 (m, 4H), 7,56 – 7,30 (m, 7H), 4,19 – 4,14 (m, 1H), 3,87 – 3,84 (m, 2H), 2,69 – 2,65 (m, 1H), 2,51 – 2,46 (m, 1H), 1,16 (s, 9H).



[00325] El Compuesto 30-3 (86,0 g, 263 mmol) fue disuelto en DMF (860 mL) bajo N₂ y enfriado a 0 °C. Se agregó NCS (38,6 g, 289 mmol) en porciones a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con H₂O helada y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O fría (150 mL x 3), solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 95 g del Compuesto 30-4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 – 7,69 (m, 4H), 7,56 – 7,30 (m, 7H), 4,19 – 4,14 (m, 1H), 3,87 – 3,84 (m, 2H), 2,69 – 2,65 (m, 1H), 2,51 – 2,46 (m, 1H), 1,16 (s, 9H).

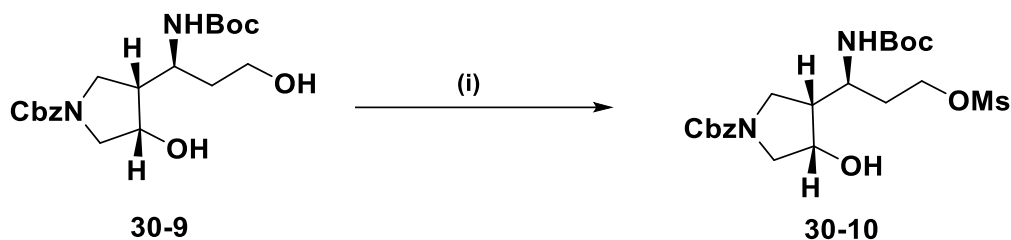


[00327] El Compuesto 30-4 (47,0 g, 130 mmol) y bencil 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (24,0 g, 118 mmol) fueron disueltos en IPA (500 mL) a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃ (56,0 g, 667 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 50 °C agitándose durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con H₂O helada y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua fría, solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 35-45% EtOAc/n-hexano para obtener 11,5 g del Compuesto 30-5. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 – 7,67 (m, 4H), 7,47 – 7,30 (m, 11H), 5,16 – 5,12 (m, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 5H), 3,60 – 3,50 (m, 2H), 2,76 – 2,73 (m, 2H), 2,10 – 2,08 (m, 1H), 1,10 (s, 9H). LC-MS = 546,6 [M+H₂O]⁺.

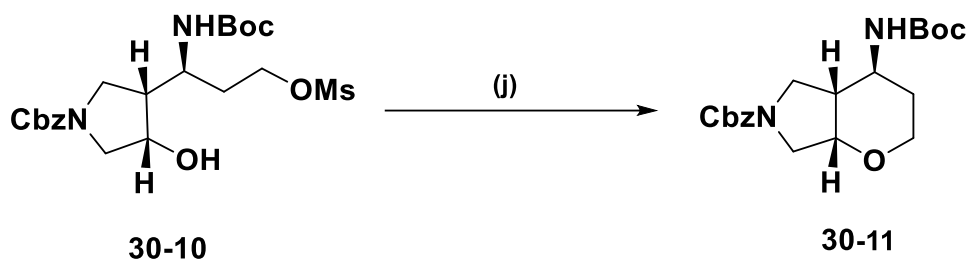


[00328] El Compuesto 30-5 (11,5 g, 21,8 mmol) fue disuelto en MeOH:THF (3:1) (560 mL) bajo N₂ y enfriado a –30 °C. Se agregó NiCl₂·6H₂O (15,5 g, 65,3 mmol). Se agregó NaBH₄ (8,27 g, 218 mmol) en porciones a la mezcla de reacción a –30 °C y se agitó durante 2 horas. Se agregó Et₃N (7 mL) a la mezcla de reacción y fue agitada durante 15 minutos a –30 °C. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de CELITE y lavada con exceso de MeOH. El filtrado fue concentrado in vacuo para obtener un residuo crudo que fue disuelto en EtOAc lavado con solución salina, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado in vacuo para obtener 10,4 g del Compuesto 30-6 como un sólido. LC-MS = 533,20 [M+H]⁺.

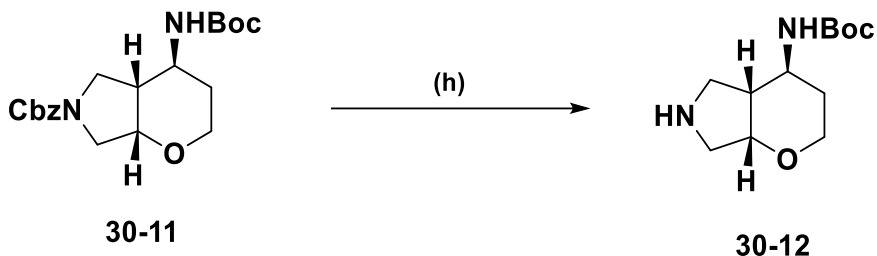
5H), 5,12 (s, 2H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 1H), 3,78 – 3,50 (m, 6H), 2,35 – 2,15 (m, 1H), 2,15 – 1,95 (m, 1H), 1,50 (br s, 9H). LC-MS = 295,2 [M–Boc+H]⁺.



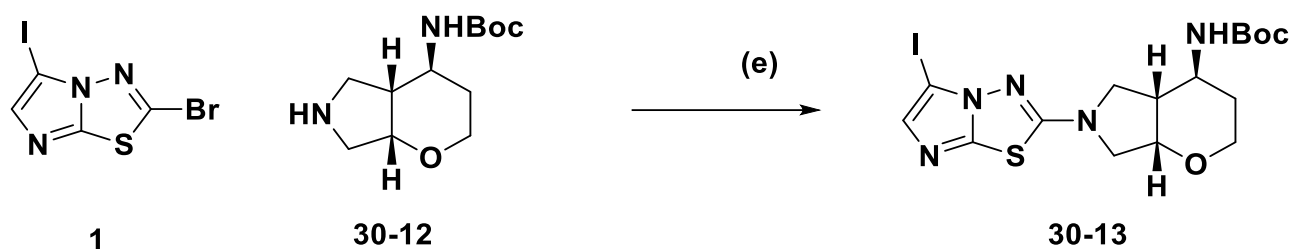
[00333] A una solución del Compuesto 30-9 (3,00 g, 7,61 mmol) en DCM (60 mL) y Et₃N (0,770 g, 7,61 mmol), se agregó una solución de MsCl (0,870 g, 7,61 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a 0 °C durante 2 horas. La mezcla fue concentrada in vacuo para obtener 3,60 g del Compuesto 30-10 que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 – 7,46 (m, 5H), 5,30 – 5,10 (m, 2H), 4,73 – 4,71 (m, 1H), 4,35 – 4,34 (m, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 1H), 3,84 – 3,45 (m, 3H), 3,44 – 3,14 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,95 – 2,71 (m, 1H), 2,35 – 2,15 (m, 1H), 2,15 – 1,95 (m, 1H), 1,35 (br s, 9H). LC-MS = 373,1 [M–Boc+H]⁺.



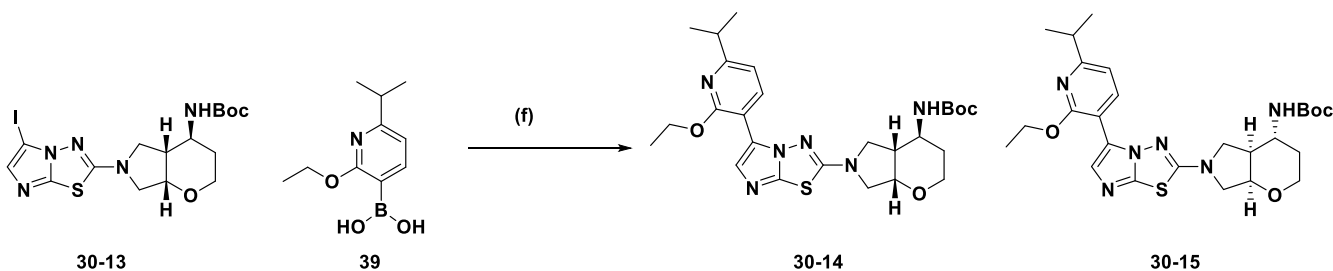
[00334] El Compuesto 30-10 (3,60 g, 7,63 mmol) fue disuelto en THF (80,0 mL) y se agregó Cs₂CO₃ (7,46 g, 22,9 mmol) a 0 °C. La mezcla fue calentada a reflujo durante 16 horas. La mezcla fue filtrada por una almohadilla de CELITE y la almohadilla fue lavada con THF. El filtrado fue concentrado in vacuo, el cual fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de alúmina básica) con un gradiente de corrida de 30-45% EtOAc/n-hexano para obtener 1,40 g del Compuesto 30-11. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 – 7,30 (m, 5H), 5,21 – 5,12 (m, 2H), 4,83 – 4,81 (m, 1H), 4,15 – 4,13 (m, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 2H), 3,70 – 3,48 (m, 3H), 3,47 – 3,39 (m, 2H), 2,27 – 2,25 (m, 1H), 2,06 – 2,08 (m, 1H), 1,52 (s, 9H). LC-MS = 377,3 [M+H]⁺.



[00335] El Compuesto 30-11 (0,400 g, 1,06 mmol) fue disuelto en t-BuOH (60 mL) y luego se agregaron Pd/C (10% en peso anhidro, 0,2 g) y Pd(OH)₂ (20% en peso seco, 0,2 g) y la mezcla fue agitada bajo 10 kg/cm² de presión de H₂ a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE y la almohadilla fue lavada con DCM. El filtrado fue concentrado in vacuo para obtener 0,253 g del Compuesto 30-12. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,85 – 4,83 (m, 1H), 4,10 – 4,08 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,25 – 3,03 (m, 4H), 2,70 – 2,40 (m, 3H), 2,20 – 2,00 (m, 2H), 1,62 – 1,59 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS = 243,2 [M+H]⁺.

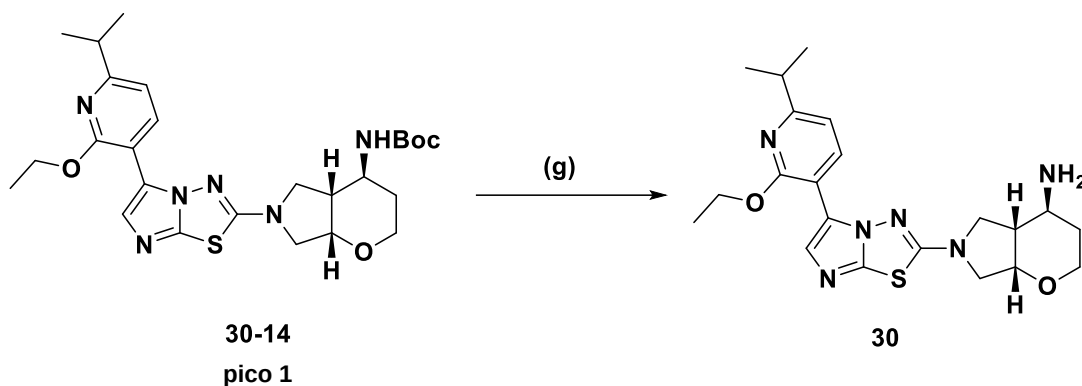


[00336] Una solución del Compuesto 1 (300 mg, 0,909 mmol), Compuesto 30-12 (264 mg, 1,091 mmol) y Et₃N (0,26 mL, 1,865 mmol) en dioxano (10 mL) fue calentada a 80 °C durante 8 horas, luego fue calentada a 100 °C durante 4 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y concentrada. El material crudo fue redissuelto en DCM y lavado con 0,1 M de HCl (20 mL). La capa acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO₃ acuoso saturado, secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas in vacuo para obtener 421 mg del Compuesto 30-13 como un sólido. LC-MS = 492,2 [M+H]⁺.



[00337] Una mezcla del Compuesto 30-13 (190 mg, 0,387 mmol), Compuesto 39 (162 mg, 0,773 mmol), complejo PdCl₂(dppf)-DCM (31,6 mg, 0,039 mmol) y K₃PO₄ (246 mg, 1,160 mmol) fue colocada bajo N₂ durante unos pocos minutos, luego se agregaron dioxano (2,5 mL) y H₂O (0,5 mL). El vial fue colocado bajo N₂ durante un minuto adicional y luego la reacción fue calentada a

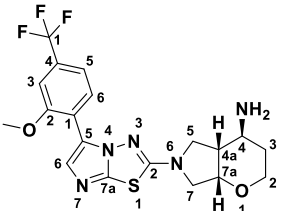
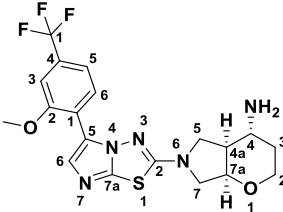
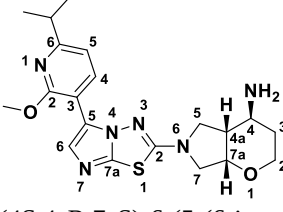
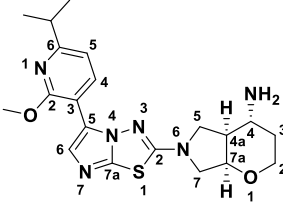
90 °C durante 1 hora. La reacción fue concentrada in vacuo y purificada por cromatografía de fase normal (columna de 40 g) con un gradiente de corrida de 0-40% (3:1 EtOAc:EtOH)/heptano para obtener una mezcla racémica. Se realizó una purificación quiral usando SFC (Método 3) para obtener 38 mg del primer pico de elución Compuesto 30-14 (97,78 % retención = 4,12 minutos) y 59 mg del segundo pico de elución Compuesto 30-15 (87,3 % retención = 5,02 minutos). El segundo pico fue purificado nuevamente usando el mismo método SFC para recuperar 6 mg del primer compuesto de elución y 31 mg del segundo pico de elución que mostró 96,8 % retención = 5,38 minutos.

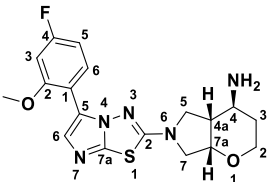
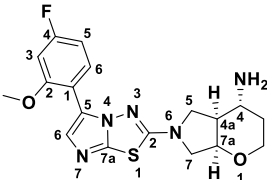


[00338] El Compuesto 30-14 (44 mg, 0,084 mmol) fue sometido a una desprotección de Boc siguiendo un tratamiento con ácido fórmico (0,5 mL, 13,04 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción fue concentrada in vacuo y purificada por HPLC preparativa para obtener 21,3 mg de un enantiómero Compuesto 30 asignado como compuesto único con estereoquímica absoluta desconocida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,1, 4,1 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,47 (dt, J = 9,9, 4,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,95 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 428,6, encontrado 429,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Analítica quiral (Método 4) : 100 % retención = 5,46 minutos.

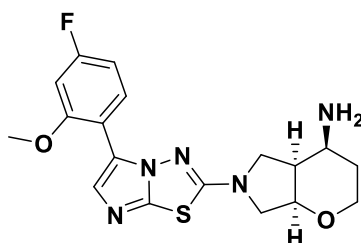
[00339] El mismo procedimiento de desprotección de N-Boc fue ejecutado para el segundo pico de elución, Compuesto 30-15. El compuesto resultante fue asignado como compuesto único con estereoquímica absoluta desconocida Compuesto 30-16. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,1, 4,1 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,47 (dt, J = 9,9, 4,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,95 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 428,6, encontrado 429,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Analítica quiral (Método 4) : 100 % retención = 4,60 minutos.

[00340] Los siguientes compuestos fueron preparados por la misma ruta usada para preparar el Compuesto 30-0, usando materiales de partida adecuados:

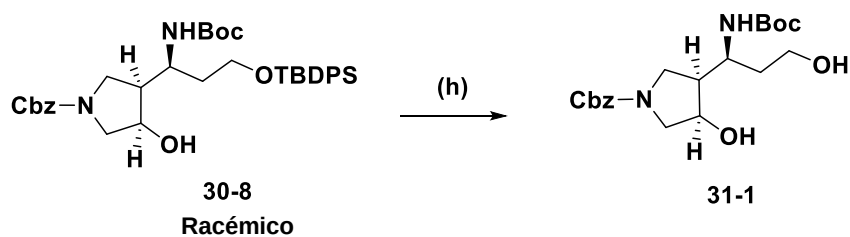
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de Preparativa Quiral
30-17	 (4S,4aR,7aS)-6-(5-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 – 8,49 (m, 1H), 8,24 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 4,50 (td, J = 4,1, 1,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,82 – 3,68 (m, 4H), 3,68 – 3,54 (m, 3H), 2,55 (dq, J = 6,5, 3,3 Hz, 1H), 2,13 (dtd, J = 15,0, 8,2, 4,5 Hz, 1H), 1,62 (dd, J = 15,1, 3,2 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ 439,1 encontrado 440,1 [M+H] ⁺	1
30-18	 (4R,4aS,7aR)-6-(5-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 – 8,51 (m, 1H), 8,24 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,81 – 3,68 (m, 4H), 3,68 – 3,53 (m, 3H), 2,55 (dq, J = 5,9, 3,1 Hz, 1H), 2,13 (dtd, J = 15,6, 7,5, 3,4 Hz, 1H), 1,62 (dd, J = 15,1, 3,2 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ 439,1 encontrado 440,1 [M+H] ⁺	1
30-19	 (4S,4aR,7aS)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 7,61 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,77 – 3,52 (m, 8H), 2,98 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,22 – 2,00 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₂ S 414,2 encontrado 415,2 [M+H] ⁺	1
30-20	 (4R,4aS,7aR)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,57 – 4,37 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 8H), 2,98 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,12 (d,	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₂ S 414,2 encontrado 415,2 [M+H] ⁺	1

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de Preparativa Quiral
		J = 8,5 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).		
30-21	 (4S,4aR,7aS)-6-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,43 – 8,39 (m, 3H), 8,21 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,47 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,63 (d, J = 14,8 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 389,1 encontrado 390,3 [M+H] ⁺	2
30-22	 (4R,4aS,7aR)-6-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,43 – 8,39 (m, 3H), 8,21 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,47 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,63 (d, J = 14,8 Hz, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 389,1 encontrado 390,3 [M+H] ⁺	2

Ejemplo 31-0: ((4S,4aS,7aR)-6-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina

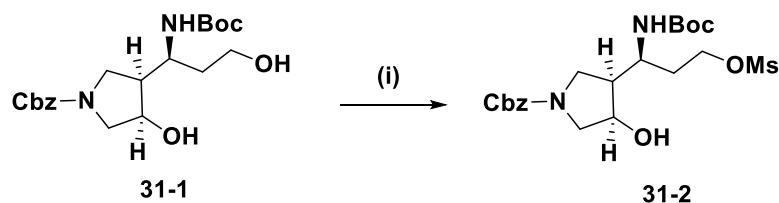


[00341] El Compuesto 31-0 fue preparado de la siguiente manera :



(Pico 1, Diaestereómero Menor a partir de 30-6)

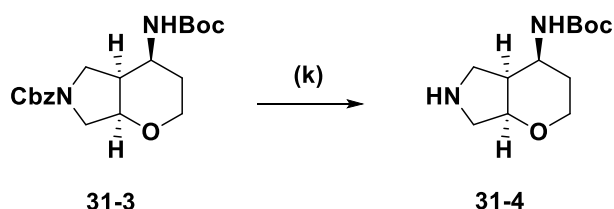
[00342] El Compuesto 30-8 (0,86 g, 1,358 mmol) fue disuelto en THF (10 mL) y enfriado a 0 °C. Se agregó TBAF (1 M en THF) (1,6 mL, 1,630 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue apagada con H₂O y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo a 35 °C. El residuo crudo fue purificado por trituración con n-pentano para obtener 800 mg del Compuesto 31-1 como un sólido. LC-MS = 295,15 [M-100]⁺, tiempo de retención = 1,44 minutos.



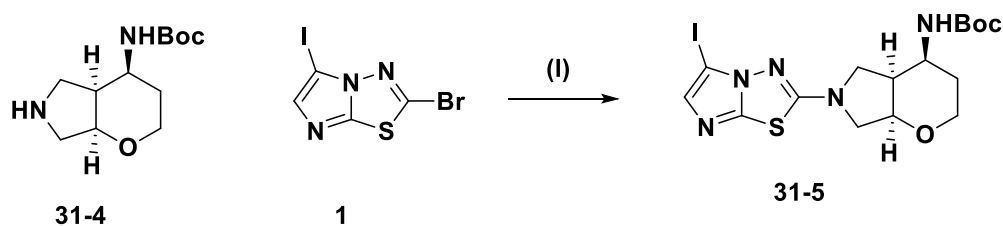
[00343] A una solución del Compuesto 31-1 (800 mg, 2,21 mmol) en THF (60 mL) se agregó Et₃N (402 mg, 3,98 mmol) a 0 °C. Luego se agregó MsCl (378 mg, 3,32 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se dejó agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H₂O y extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 750 mg del Compuesto 31-2. LC-MS = 373,0 [M-100]⁺, tiempo de retención = 1,52 minutos.



[00344] A una solución del Compuesto 31-2 (750 mg, 1,58 mmol) en THF (15 mL) se agregó Cs_2CO_3 (1,54 g, 4,76 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción luego fue calentada a 75 °C y agitada durante 16 horas. La reacción fue diluida en EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas in vacuo. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5/95 MeOH/DCM. El producto fue absorbido en acetato de etilo, se agregó MTBE y se agitó durante 10 horas, la suspensión resultante fue filtrada y secada para obtener 400 mg del Compuesto 31-3 como un sólido. LC-MS = 277,2 $[\text{M}-100]^+$ (De-Boc), tiempo de retención = 1,52 minutos.

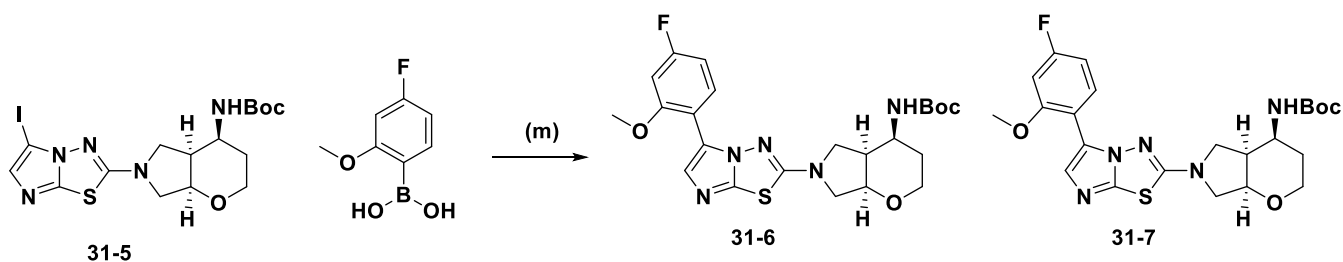


[00345] A una solución del Compuesto 31-3 (350 mg, 0,13 mmol) en t-BuOH (50 mL), se agregaron Pd/C (10% base seca) (0,2 g) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% base seca) (50 mg) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 7 horas bajo H_2 . La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de CELITE y lavada con exceso de DCM. El filtrado fue concentrado in vacuo para obtener 300 mg del Compuesto 31-4. LC-MS = 243,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 0,83 minutos.



[00346] Una suspensión del Compuesto 31-4 (1 equiv.), Compuesto 1 (1 equiv), DIPEA (2 equiv) en MeCN (volumen 20) fue calentada a 100 °C durante 90 minutos en MW. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente. El sólido fue filtrado y lavado con un exceso de MeCN frío para obtener 250 mg del Compuesto 31-5 como un sólido. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,08 (s, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,97 – 3,80 (m, 2H), 3,73 – 3,61 (m, 1H),

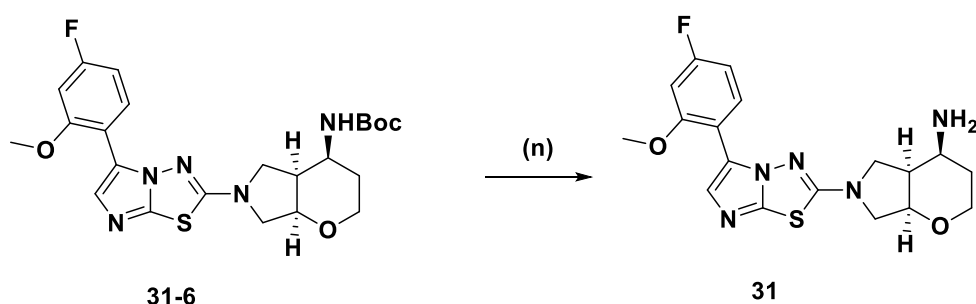
3,58 – 3,43 (m, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 2,84 – 2,70 (m, 1H), 1,76 – 1,59 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). LC-MS = 492,0 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,51 minutos.



[00347] Una solución del Compuesto 31-5 (1,0 equiv.) en dioxano/H₂O (4:1) a la que se le agregó K₂CO₃ (3,0 equiv.), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (1,5 equiv.) y complejo PdCl₂(dppf)-DCM (5 mol %) fue calentada a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H₂O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, luego solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El crudo fue triturado en 5% MeOH en MeCN, filtrado y secado. El producto resultante fue separado por purificación por HPLC quiral (Método 2) para obtener:

[00348] Compuesto 31-6 (50 mg) como un sólido. LC-MS = 490,5 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,50 minutos. HPLC Quiral: 99,0%, tiempo de retención = 9,80 (Método 2).

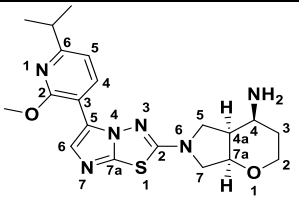
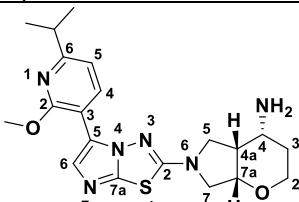
[00349] Compuesto 31-7 (50 mg) como un sólido. LC-MS = 490,5 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,50 minutos. HPLC Quiral: 97,11%, tiempo de retención = 16,01 (Método 2).



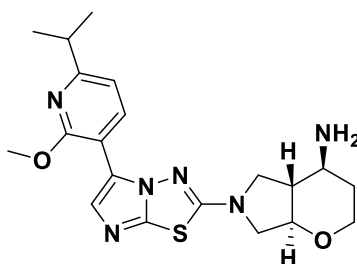
[00350] El Compuesto 31 fue preparado a partir del Compuesto 31-6 usando el procedimiento de desprotección de Boc B. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y lavada con 5% MeOH en MeCN y secada para obtener 40 mg del Compuesto 31 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,31 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,93 – 3,71 (m, 4H), 3,69 – 3,51 (m, 3H), 2,02 – 1,77 (m, 3H); LC-MS = 390,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,26 minutos. HPLC Quiral: 94,36%, tiempo de retención = 6,43.

[00351] Se aplicó el mismo procedimiento para el segundo pico de elución, Compuesto 31-7 usando el procedimiento de desprotección de Boc B. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y lavada con 5% MeOH en MeCN y secada para obtener 40 mg del Compuesto 31-8 como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,30 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 – 3,69 (m, 3H), 3,68 – 3,53 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,08 – 1,71 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD- d_4) δ -110,24. LC-MS = 390,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,26 minutos. HPLC Quiral: 98,85%, tiempo de retención = 8,16.

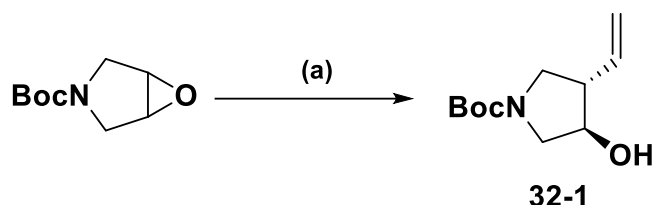
[00352] Los siguientes Compuestos fueron preparados mediante la misma ruta usada para preparar el Compuesto 31-0, usando materiales de partida adecuados:

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS	Método de HPLC Quiral
31-9	 (4S,4aS,7aR)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-yl)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 11,2, 3,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 3H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 3,06 – 2,90 (m, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 414,2 encontrado 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1
31-10	 (4R,4aR,7aS)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-yl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-yl)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,54 (m, 3H), 3,48 (ddd, J = 11,7, 10,1, 3,6 Hz, 1H), 2,97 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 1,77 – 1,59 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 414,2 encontrado 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$	1

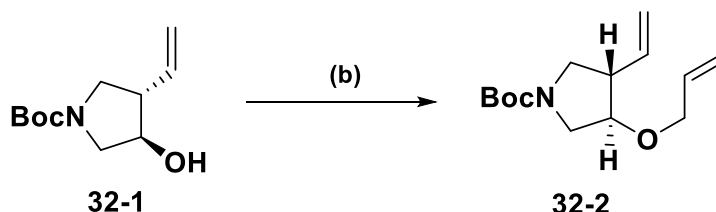
Ejemplo 32-0: (4S,4aR,7aR)-6-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidropirano[2,3-c]pirrol-4-amina



[00353] El Compuesto 32-0 fue preparado de la siguiente manera :

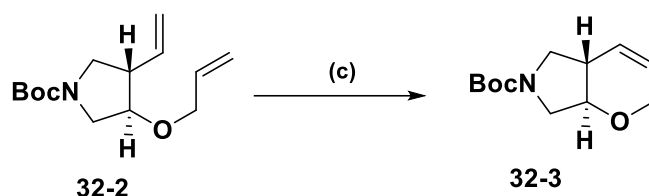


[00354] Se combinó terc-Butil 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato (6,00 g, 32,4 mmol) con complejo de bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (6,66 g, 32,4 mmol) en THF anhidro (162 mL). La mezcla fue enfriada a -40°C . Se agregó cloruro de vinilmagnesio (1,6 M en THF, 81,0 mL, 130 mmol, 4,01 mmol) por goteo durante 15 minutos. La mezcla se dejó entibiar a -10°C durante 4,5 horas, luego fue apagada mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción fue diluida con 400 mL de NH_4Cl acuoso saturado y 200 mL de H_2O y la mezcla fue agitada vigorosamente. La mezcla luego fue extraída con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NH_4Cl acuoso saturado y solución salina, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas in vacuo. El material crudo fue combinado con los compuestos crudos de una reacción previa a una escala de 1 g. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 120 g) con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para obtener 7,59 g del Compuesto 32-1 como un aceite. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5,70 (ddd, $J = 17,7, 10,3, 7,9$ Hz, 1H), 5,23 – 5,12 (m, 2H), 4,09 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,28 – 3,16 (m, 2H), 2,73 – 2,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). LC-MS = 158,1 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

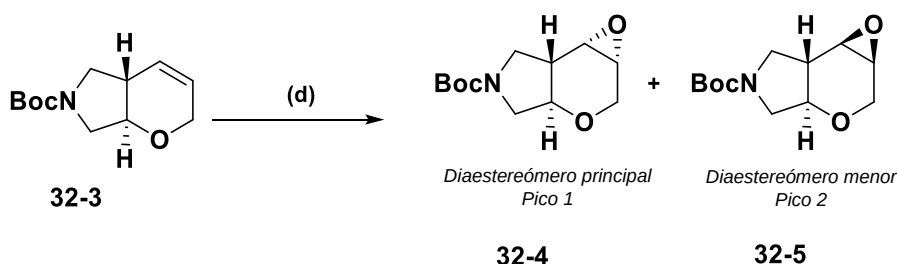


[00355] Se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0,844 g, 21,1 mmol) a una mezcla de Compuesto 32-1 (3,00 g, 14,1 mmol) en DMF (56,3 mL) a 0°C . Luego de 20 minutos, se agregó bromuro de alilo (2,43 mL, 28,1 mmol) por goteo. La mezcla de reacción fue agitada durante 3,5

horas, tiempo durante el cual la temperatura aumentó a 6 °C. La reacción fue apagada mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (100 mL). La mezcla fue diluida con H₂O (200 mL) y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre MgSO₄ y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 0-50% EtOAc/heptano para obtener 3,25 g del Compuesto 32-2 como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,89 (ddt, J = 17,2, 10,3, 5,6 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 17,6, 10,4, 7,5 Hz, 1H), 5,28 (dq, J = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,21 – 5,07 (m, 3H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,80 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 3,65 – 3,52 (m, 2H), 3,36 – 3,16 (m, 2H), 2,86 – 2,78 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). LC-MS = 198,2 [M-^tBu+H]⁺.



[00356] El Compuesto 32-2 (1,93 g, 7,62 mmol) fue disuelto en DCM (152 mL) bajo N₂, se agregaron yoduro de cobre(I) (0,073 g, 0,381 mmol) y Grubbs II (0,485 g, 0,571 mmol). La reacción fue agitada durante la noche. La mezcla fue concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 0-50% EtOAc/heptano para obtener 934 mg del Compuesto 32-3 como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,01 – 5,89 (m, 1H), 5,69 (dq, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 3,16 – 3,07 (m, 1H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,61 – 2,42 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). LC-MS = 170,1 [M-^tBu+H]⁺.

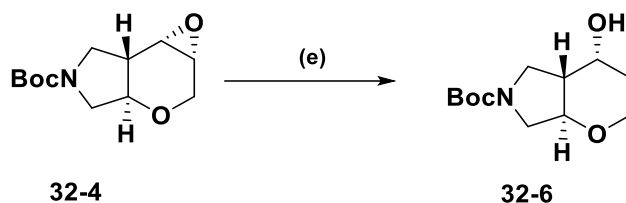


[00357] Una mezcla del Compuesto 32-3 (2,75 g, 12,2 mmol) en DCM (122 mL) fue tratada con mCPBA (6,32 g, 36,6 mmol) a 0 °C que se agregó en cuatro porciones iguales, separadas. La mezcla se dejó entibiar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. La mezcla luego fue enfriada a 0 °C, vertida en tiosulfato de sodio acuoso saturado (150 mL) que también fue enfriado a 0 °C. La mezcla fue agitada a esta temperatura durante 1,5 horas. La mezcla luego fue adicionalmente diluida con DCM y agua. La capa acuosa fue extraída una vez con DCM (100 mL) y la capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase

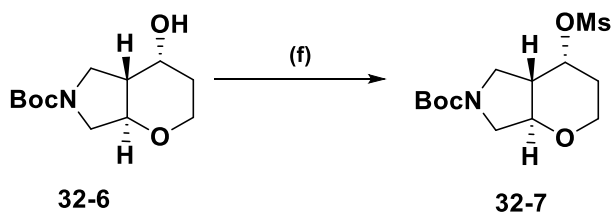
normal (columna de 120 g) con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para obtener dos fracciones:

[00358] Fracción 1 Compuesto 32-4: rac-terc-Butil (1aR,3aR,6aS,6bS)-hexahidrooxireno[2',3':4,5]pirano[2,3-c]pirrol-5(2H)-carboxilato, 911 mg. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,26 (dt, $J = 13,6, 3,0$ Hz, 1H), 4,11 (ddd, $J = 13,6, 3,3, 1,1$ Hz, 1H), 3,75 – 3,54 (m, 3H), 3,49 (dd, $J = 15,4, 4,5$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 4,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,11 (ddd, $J = 11,9, 10,2, 8,2$ Hz, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 2,35 – 2,19 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 9H). LC-MS = 186,1 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

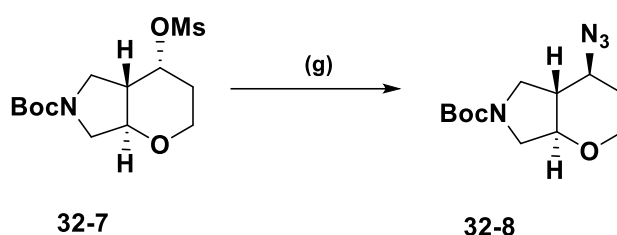
[00359] Fracción 2 Compuesto 32-5: rac-terc-Butil (1aS,3aR,6aS,6bR)-hexahidrooxireno[2',3':4,5]pirano[2,3-c]pirrol-5(2H)-carboxilato, 475 mg. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,34 (dd, $J = 13,8, 1,9$ Hz, 1H), 3,99 (ddd, $J = 13,8, 5,1, 1,7$ Hz, 1H), 3,78 (ddd, $J = 26,2, 10,2, 8,3$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 9,9, 7,0$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 9,7, 6,9$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 15,9, 4,0$ Hz, 1H), 3,26 (td, $J = 10,5, 6,9$ Hz, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 2H), 3,01 (q, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,48 – 1,42 (m, 12H). LC-MS = 186,1 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.



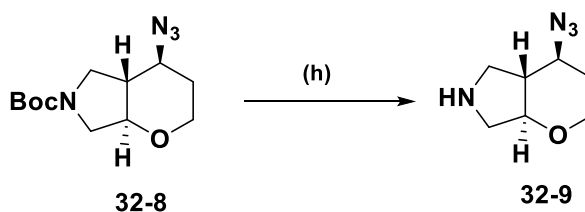
[00360] Se agregó DIBAL (1 M en PhMe, 2,22 mL, 2,22 mmol) por goteo a una mezcla de Compuesto 32-4 (268 mg, 1,11 mmol) en DCM (11,1 mL) a -78°C . La mezcla se dejó entibiar lentamente a 0°C durante 4 horas. La reacción fue apagada con MeOH (1 mL), luego se agregó agua/sal de Rochelle 1:1 (15 mL). La mezcla fue agitada durante 1 hora antes de ser diluida con H_2O y DCM. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída dos veces con DCM (25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre MgSO_4 y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para obtener 150 mg del Compuesto 32-6 como una espuma incolora. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 4,39 – 4,21 (m, 1H), 4,02 – 3,81 (m, 3H), 3,81 – 3,58 (m, 1H), 3,53 – 3,33 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 11,7, 10,3$ Hz, 1H), 3,02 (dt, $J = 12,7, 9,8$ Hz, 1H), 2,02 – 1,83 (m, 2H), 1,82 – 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). LC-MS = 188,1 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$. La estructura y estereoquímica fue confirmada por eliminación del grupo Boc (TFA/DCM) mediante análisis NMR 2D.



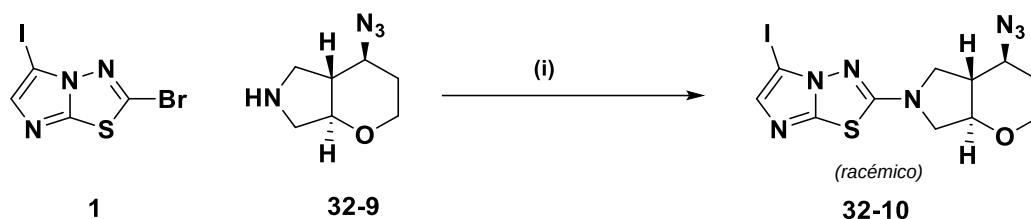
[00361] Se agregó MsCl (0,072 mL, 0,925 mmol) a una mezcla de Compuesto 32-6 (150 mg, 0,617 mmol) y Et₃N (0,258 mL, 1,85 mmol) en DCM (6,17 mL) a 0 °C. La mezcla se dejó entibiar a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. Se agregó más Et₃N (0,086 mL) y MsCl (0,024 mL). La reacción fue agitada durante 45 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en NH₄Cl acuoso saturado y luego fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, luego secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para proporcionar 96 mg del Compuesto 32-7 como una espuma incolora. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,24 – 5,14 (m, 1H), 4,04 – 3,80 (m, 3H), 3,81 – 3,65 (m, 1H), 3,62 – 3,47 (m, 1H), 3,15 – 2,99 (m, 5H), 2,16 – 1,92 (m, 3H), 1,45 (s, 9H). LC-MS = 266,1 [M-^tBu+H]⁺.



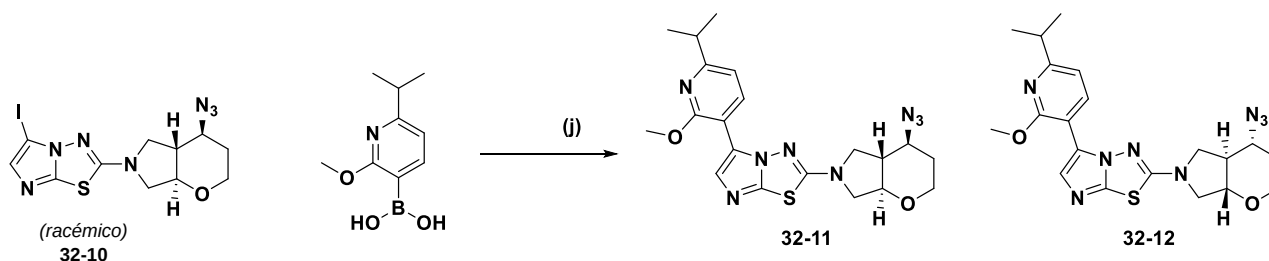
[00362] Se agregó NaN₃ (199 mg, 3,07 mmol) a una mezcla de Compuesto 32-7 (493 mg, 1,53 mmol) en DMF (15,3 mL) y la mezcla resultante fue calentada a 85 °C durante 1,5 horas. La mezcla fue diluida con H₂O (50,0 mL) y extraída con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, luego secadas sobre MgSO₄ y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 24 g) con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para obtener 284 mg del Compuesto 32-8 como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,16 (dt, J = 11,6, 5,6 Hz, 1H), 3,88 – 3,66 (m, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,12 (q, J = 10,2 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,93 – 1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). LC-MS = 213,2 [M-^tBu+H]⁺.



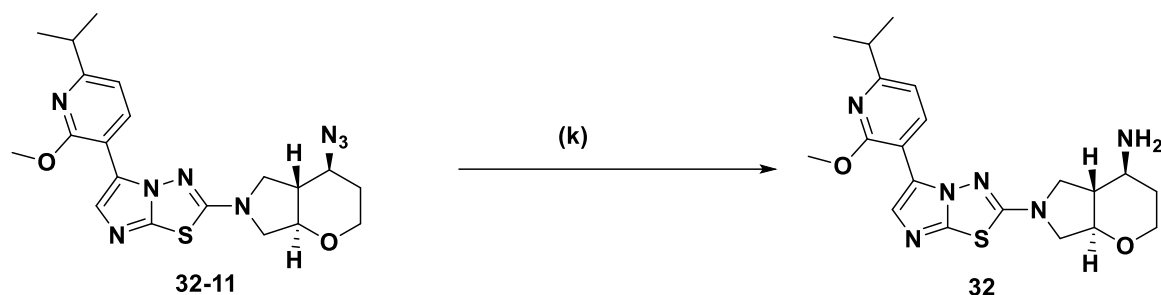
[00363] Una solución del Compuesto 32-8 (300 mg, 1,118 mmol) en DCM anhidro (5,6 mL) fue tratada con 4 M de HCl en dioxano (3 mL, 12,00 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue concentrada in vacuo, secada bajo alto vacío para obtener el Compuesto 32-9 como un residuo marrón que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.



[00364] A una suspensión del Compuesto 32-9 (229 mg, 1,119 mmol) y Compuesto 1 (351 mg, 1,063 mmol) en MeCN anhidro (5,6 mL), se agregó DIPEA (1,173 mL, 6,71 mmol). La reacción fue calentada a 80 °C durante 3 horas. La reacción fue concentrada in vacuo. El crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-40% (5:95 MeOH:EtOAc)/heptano para obtener 338 mg del Compuesto 32-10 como un sólido.

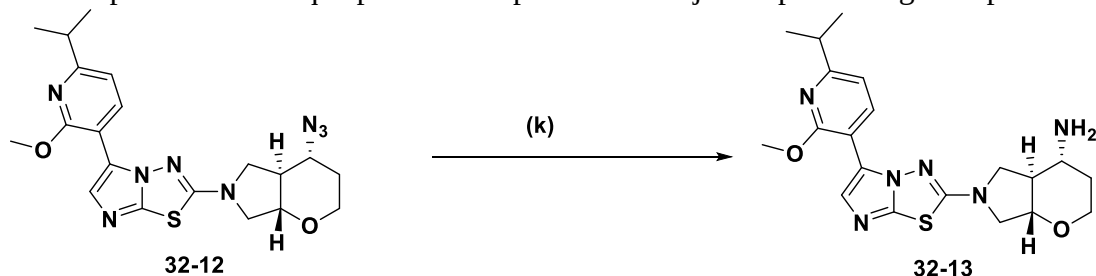


[00365] El Compuesto 32-10 (338 mg, 0,810 mmol), complejo PdCl₂(dppf)-DCM (99 mg, 0,122 mmol), ácido (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)borónico (316 mg, 1,620 mmol), K₃PO₄ (516 mg, 2,430 mmol) fueron suspendidos en dioxano (6751 µL) y H₂O (1350 µL). La suspensión resultante fue burbujeada bajo argón durante 15 minutos y la reacción fue calentada a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y H₂O y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-40% (5:95 MeOH:EtOAc)/heptano para obtener 206 mg de una mezcla de Compuesto 32-11 y Compuesto 32-12 como un sólido. Se realizó una separación quiral usando (Método 7) para obtener 77,4 mg del primer pico de elución Compuesto 32-11 (100 %; tiempo de retención 1,89 minutos) y 79,8 mg del segundo pico de elución Compuesto 32-12 (99,23 %; 3,03 minutos). Estereoquímica relativa conocida, estereoquímica absoluta desconocida. LC-MS = 441,1 [M+H]⁺.



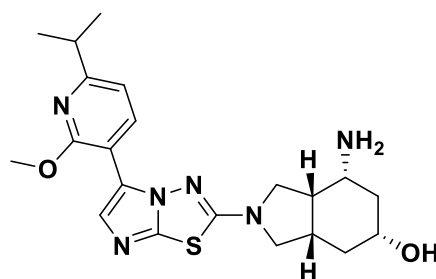
[00366] Una suspensión del primer pico de elución Compuesto 32-11, (77,4 mg, 0,176 mmol) y Ph₃P (92 mg, 0,351 mmol) en 10:1 THF/H₂O (1500 µL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa para obtener 35,2 mg del Compuesto 32. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,60 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 11,7, 5,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,83 (ddd, J = 11,2, 7,5, 2,8 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 9,7, 7,4 Hz, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,51 – 3,39 (m, 1H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 2,98 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,97 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,63 (qd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LC-MS = 415,2 [M+H]⁺.

[00367] El mismo procedimiento que para el Compuesto 32 se ejecuta para el segundo pico de



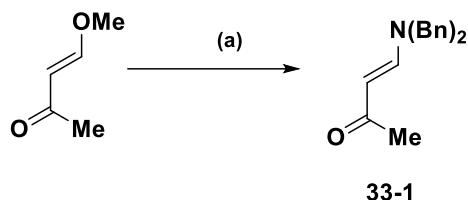
elución Compuesto 32-12 para obtener el Compuesto 32-13 como un compuesto único con estereoquímica absoluta desconocida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,60 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 11,7, 5,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,87 – 3,82 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 9,7, 7,4 Hz, 1H), 3,65 – 3,57 (m, 1H), 3,51 – 3,40 (m, 1H), 3,40 – 3,29 (m, 2H), 2,98 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,97 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,63 (qd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LC-MS = 415,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 33-0: (3aS,5R,7R,7aR)-7-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol

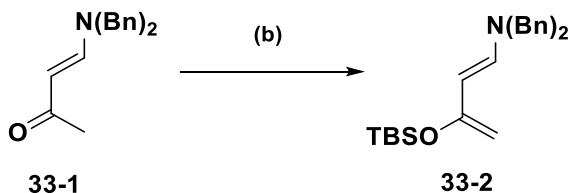


(racémico)

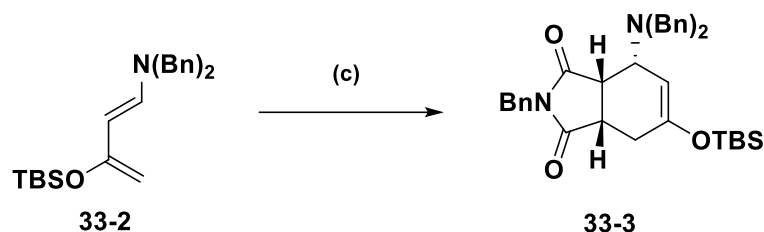
[00368] El Compuesto 33-0 fue preparado de la siguiente manera :



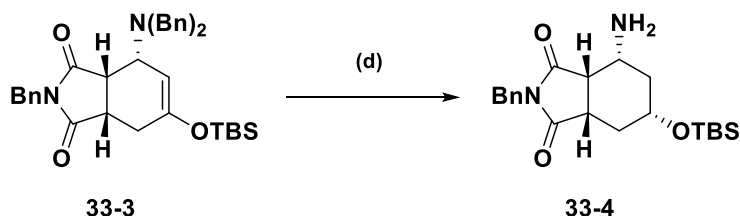
[00369] (Z)-4-Metoxibut-3-en-2-ona (5 g, 50 mmol) fue disuelto en THF anhidro (25 mL). Se agregó dibencilamina (19,7 g, 100 mmol) en THF anhidro (40 mL) por goteo y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla fue apagada con H₂O y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 20-45% EtOAc/n-hexano para obtener 10 g del Compuesto 33-1 como una goma anaranjada pálida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,20 (m, 10H), 5,37 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,37 (br s, 4H), 2,15 (s, 3H). LC-MS = 266,42 [M+H]⁺.



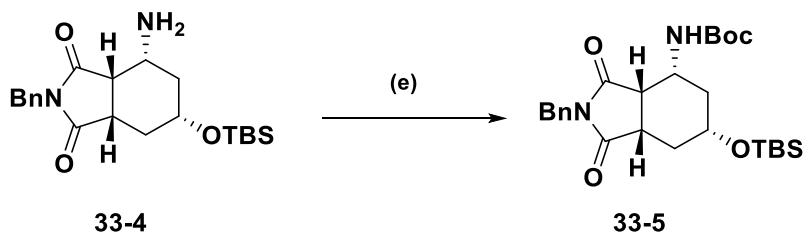
[00370] Se agregó KHMDS (0,5 M en PhMe, 9,01 g, 45,3 mmol) a THF anhidro (95 mL) a –78 °C bajo una atmósfera de N₂. Una solución del Compuesto 33-1 (10,0 g, 37,73 mmol) en THF anhidro (100 mL) fue agregada durante un período de 15 minutos. La reacción se dejó entibiar lentamente a –50 °C y fue agitada durante 2 horas. La reacción fue enfriada a –78 °C y se agregó una solución de TBSCl (7,40 g, 49,1 mmol) en THF anhidro (75 mL) por goteo durante un período de 10 minutos. La mezcla resultante se dejó entibiar a 0 °C durante 2,5 horas, luego se vertió sobre Et₂O y se filtró por una almohadilla de CELITE. El filtrado fue concentrado in vacuo para obtener 11,8 g del Compuesto 33-2, que fue inmediatamente utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional.



[00371] El Compuesto 33-2 (11,8 g, 31,1 mmol) fue disuelto en PhMe anhidro (100 mL) y enfriado a -78°C bajo N_2 . Una solución de N-bencil maleimida (5,24 g, 28,0 mmol) en PhMe anhidro (75 mL) fue agregada por goteo y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente y fue agitada durante 16 horas. La mezcla fue apagada con H_2O y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas in vacuo para obtener un residuo crudo, que fue purificado por cromatografía de fase normal (alúmina básica) con un gradiente de corrida de 3-12% EtOAc/n-hexano para obtener 5 g del Compuesto 33-3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 – 7,25 (m, 15H), 4,92 – 4,91 (m, 1H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 3,95 – 3,92 (m, 1H), 3,86 – 3,76 (m, 2H), 3,67 – 3,61 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,15 – 3,10 (m, 1H), 2,72 – 2,67 (m, 1H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,14 – 0,10 (m, 6H). LC-MS = 567,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

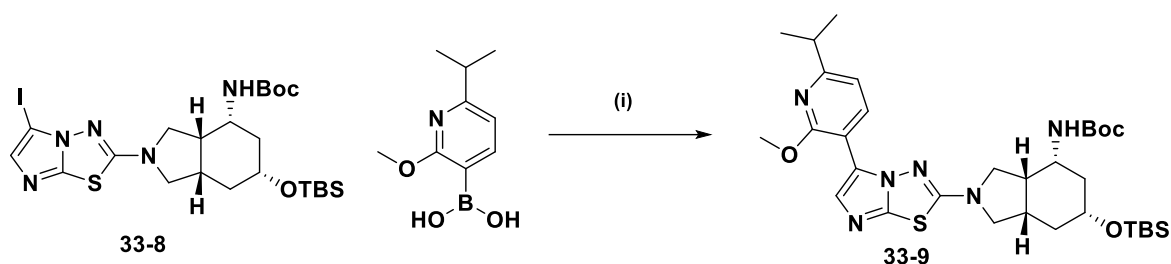


[00372] El Compuesto 33-3 (5 g, 8,84 mmol) fue disuelto en i-PrOH (50 mL) y luego se agregó Pd/C al 10% (2,50 g). La reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo 1 atm de H_2 durante 30 horas. La mezcla fue filtrada por una almohadilla de CELITE y la almohadilla fue lavada con EtOAc. El filtrado fue concentrado in vacuo para obtener 3,03 g del Compuesto 33-4, que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS = 389,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

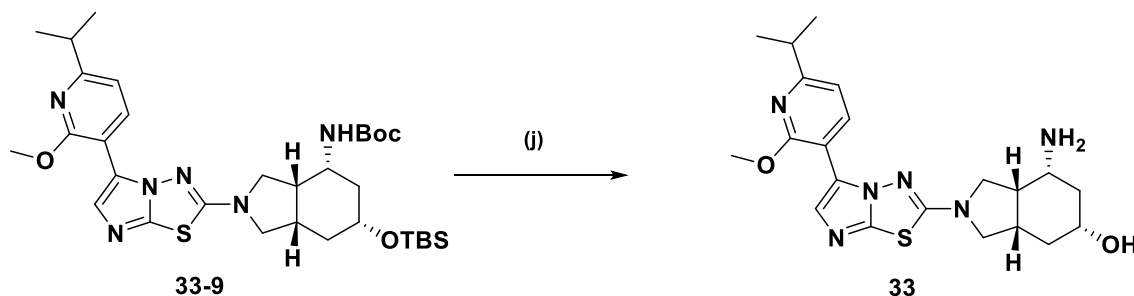


[00373] Compuesto 33-4 (3,03 g, 7,73 mmol) fue disuelto en DCM (30 mL) y luego se agregó Et_3N (2,34 g, 23,2 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. Una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,87 g, 8,59 mmol) en DCM (5 mL) luego fue agregada por goteo a 0°C . La mezcla fue concentrada in vacuo, luego fue diluida con EtOAc y lavada sucesivamente con agua, solución de ácido cítrico al 5% y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y

EtOAc:EtOH)/heptano para obtener 150 mg del Compuesto 33-8 como un sólido. LC-MS = 620,5 [M+H]⁺.

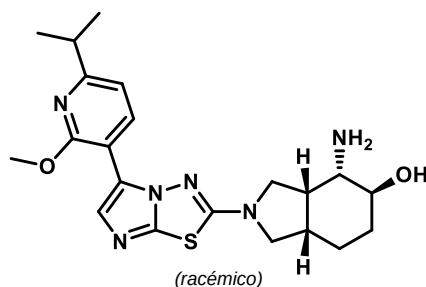


[00377] Una mezcla del complejo PdCl₂(dppf)-DCM (9,88 mg, 0,012 mmol), Compuesto 33-8 (75 mg, 0,121 mmol), K₃PO₄ (0,182 mL, 0,363 mmol) en dioxano (3 mL) y H₂O (0,6 mL) fue burbujeada con gas N₂ durante 5 minutos. Luego de desgasificar, la suspensión fue agitada a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y extraída dos veces a partir de agua. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas in vacuo. La mezcla de reacción cruda fue purificada por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-70% EtOAc/DCM para obtener 40 mg del Compuesto 33-9. LC-MS = 643,7 [M+H]⁺.

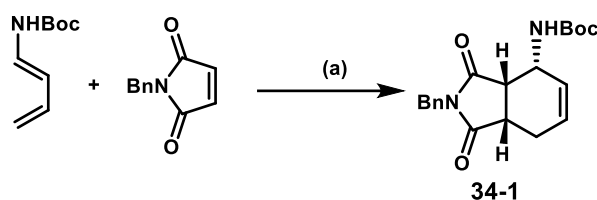


A una solución del Compuesto 33-9 (40 mg, 0,062 mmol) en DCM (4 mL), se agregaron 4 M de HCl (0,016 mL, 0,062 mmol) y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto crudo fue concentrado in vacuo y purificado por HPLC preparativa para obtener 9,5 mg del Compuesto 33. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 3H), 7,61 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 9,7, 5,3 Hz, 1H), 3,52 (dq, J = 18,0, 10,1 Hz, 4H), 3,35 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,98 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,97 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,45 (q, J = 12,1 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 7H), 1,08 (q, J = 12,2 Hz, 1H). LC-MS = 429,4 [M+H]⁺.

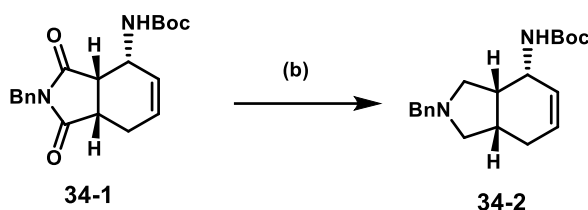
Ejemplo 34-0: (3aR,4S,5S,7aS)-4-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol



[00378] El Compuesto 34-0 fue preparado de la siguiente manera :

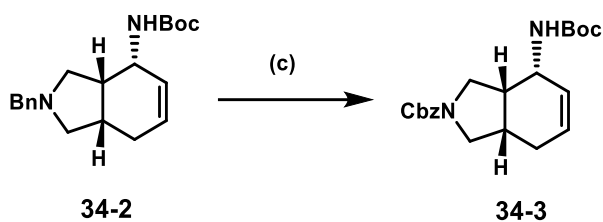


[00379] Una mezcla del N-bencilmaleimida (5,53 g, 29,5 mmol) y terc-butil (E)-buta-1,3-dien-1-ilcarbamato (5 g, 29,5 mmol) en dioxano anhidro (148 mL) fue calentada a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada in vacuo. El residuo crudo fue disuelto en una cantidad mínima de DCM, aplicado a la parte superior de un cartucho de carga sólido, y purificado por cromatografía de fase normal (columna 120 g) con un gradiente de corrida de 0-30% EtOAc/heptano para obtener 10 g del Compuesto 34-1 como una espuma blanca. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,42 – 7,14 (m, 5H), 6,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,89 – 5,75 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 9,0, 6,1 Hz, 1H), 3,20 – 3,09 (m, 1H), 2,76 – 2,59 (m, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). LC-MS = 257,2 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

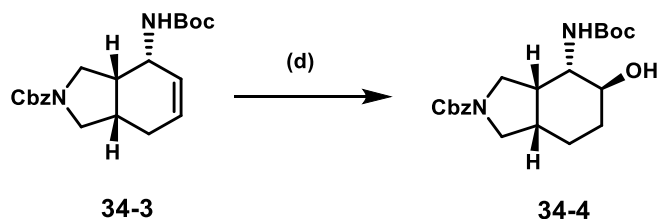


[00380] El Compuesto 34-1 (2,91 g, 8,16 mmol) fue burbujeado con N_2 y luego se agregó PhMe anhidro (100 mL) para obtener una solución homogénea. Luego se agregó Red-Al (60% en PhMe, 13,3 mL, 40,8 mmol) por goteo a -78°C . La reacción se volvió extremadamente viscosa, impidiendo una agitación adecuada en el gel espeso. La reacción se dejó entibiar a temperatura

ambiente, momento en el cual se reinicia la agitación. Luego de 1,5 horas, la reacción fue enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se apagó con cuidado mediante la adición por goteo de MeOH (5 mL). Al cesar todo el burbujeo, la reacción fue entibiada a temperatura ambiente y se agregó una solución acuosa de sal de Rochelle. Las capas resultantes fueron separadas y la capa acuosa fue extraída dos veces 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y concentradas in vacuo. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 40 g) con un gradiente de corrida de 0-40% EtOAc/heptano para obtener 1,73 g del Compuesto 34-2 como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,20 (m, 5H), 5,85 (dddd, $J = 9,4, 5,7, 3,9, 2,0$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,60 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 2,85 (dd, $J = 9,0, 7,6$ Hz, 1H), 2,74 (ddt, $J = 19,8, 15,7, 7,4$ Hz, 2H), 2,56 (dtd, $J = 11,7, 8,7, 5,8$ Hz, 1H), 2,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,24 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS = 329,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

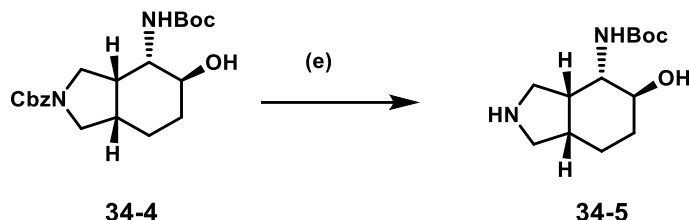


[00381] El Compuesto 34-2 (2,07 g, 6,30 mmol) fue burbujeado con N_2 y luego disuelto en DCM anhidro (63,0 mL). Se agregó Cbz-Cl (1,80 mL, 12,6 mmol) por goteo a temperatura ambiente y la reacción fue agitada durante 6 horas, luego fue apagada con NaHCO_3 y agitada durante 15 minutos. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y concentradas. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 40 g) con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptano para obtener 1,54 g del Compuesto 34-3 como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 – 7,27 (m, 4H), 5,74 (ddt, $J = 10,0, 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 5,44 (dt, $J = 10,2, 2,6$ Hz, 1H), 5,23 – 5,02 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,43 (dd, $J = 18,7, 8,6$ Hz, 1H), 3,61 – 3,26 (m, 3H), 3,15 (dt, $J = 10,6, 9,3$ Hz, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,42 (ddt, $J = 13,5, 9,2, 5,0$ Hz, 1H), 2,31 – 2,10 (m, 1H), 1,83 (ddq, $J = 18,8, 9,4, 3,2$ Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS = 273,3 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

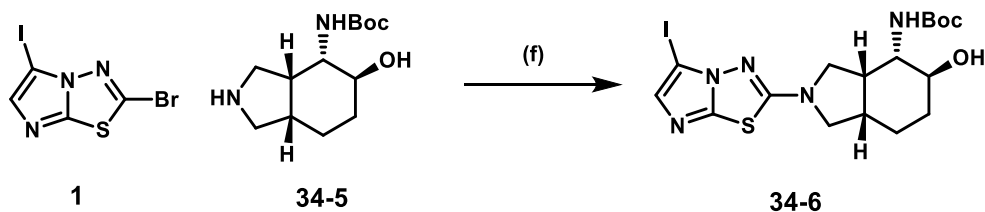


[00382] El Compuesto 34-3 (117 mg, 0,314 mmol) fue burbujeado con N_2 y luego disuelto en THF anhidro (10 ml). La solución fue enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó complejo de borano-tetrahydrofurano (0,628 ml, 0,628 mmol) por goteo durante 1 hora. Se agregó más complejo de

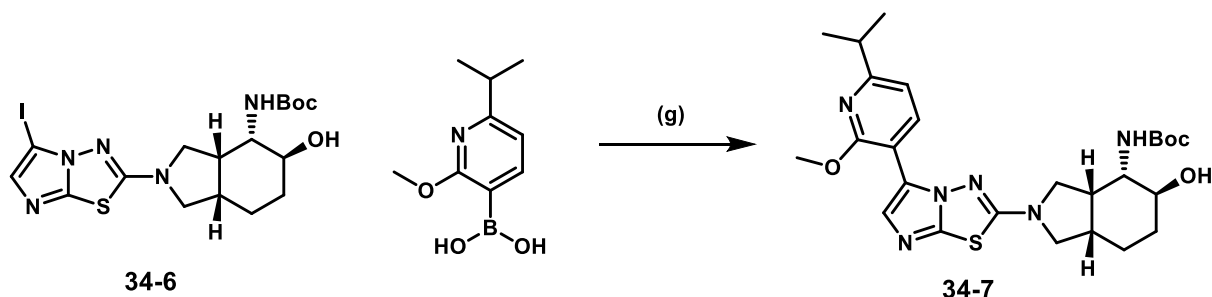
borano-tetrahidrofurano (0,628 ml, 0,628 mmol). Luego de 5 horas, la reacción fue enfriada a 0 °C y el exceso de borano fue cuidadosamente apagado con H₂O (10 mL), seguida de perborato de sodio monohidrato (267 mg, 2,67 mmol) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue diluida con H₂O y EtOAc, luego fue filtrada. El filtrado resultante fue extraído 3x con EtOAc, las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (12 g) con un gradiente de corrida de 0-60% EtOAc/heptano para obtener 99,7 mg del Compuesto 34-4 como un aceite. LC-MS = 291,3 [M+H]⁺.



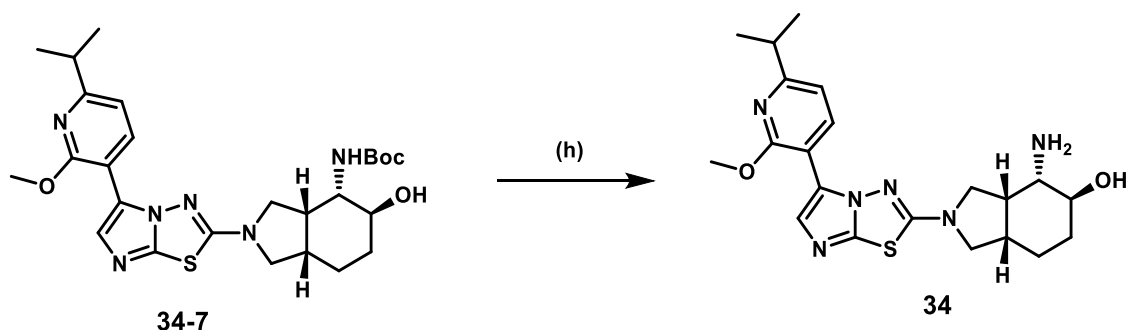
[00383] Una mezcla del Compuesto 34-4 (95 mg, 0,243 mmol) y Pd/C al 10% (78 mg, 0,073 mmol) fue burbujeada con N₂. Se agregaron EtOAc (4,8 ml) y AcOH (20 µL, 0,349 mmol). Luego la reacción fue colocada bajo H₂ y fue agitada a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La reacción fue purgada con argón, diluida con MeOH, y filtrada sobre una almohadilla de CELITE. La almohadilla de CELITE fue lavada por completo con MeOH y EtOAc y el filtrado fue concentrado in vacuo. El residuo crudo Compuesto 34-5 fue llevado al siguiente paso sin caracterización o purificación adicional.



[00384] A una suspensión del Compuesto 34-5 (84,5 mg, 0,330 mmol) y el Compuesto 1 (103 mg, 0,313 mmol) en MeCN anhidro (3,3 ml), se agregó DIPEA (173 µL, 0,989 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-60% (5% MeOH:EtOAc)/heptano para obtener 86,8 mg del Compuesto 34-6 como un sólido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,69 – 3,58 (m, 3H), 3,44 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,43 (dq, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,80 (dd, J = 14,8, 4,7 Hz, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,42 – 1,33 (m, 1H). LC-MS = 506,4 [M+H]⁺.

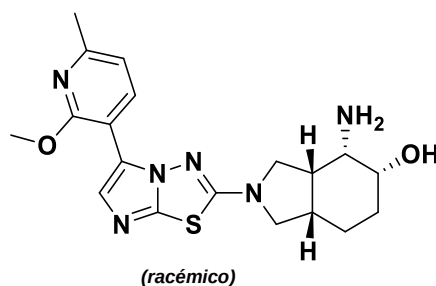


[00385] El Compuesto 34-6 (84 mg, 0,166 mmol), complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (20,36 mg, 0,025 mmol), ácido (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)borónico (64,8 mg, 0,332 mmol), K_3PO_4 (106 mg, 0,499 mmol) fueron suspendidos en dioxano (1,4 mL) y H_2O (0,3 mL). Luego de desgasificar con argón durante 15 minutos, la mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y extraída dos veces a partir de la capa acuosa. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y concentradas in vacuo. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-50% (5% $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$)/heptano para obtener 49,3 mg del Compuesto 34-7. LC-MS = 529,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

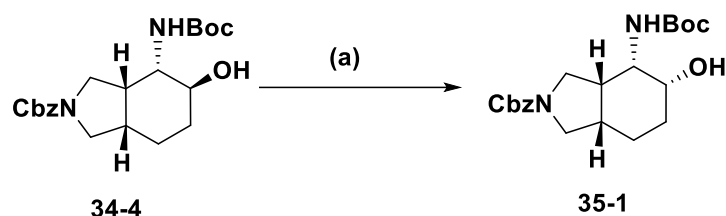


[00386] El Compuesto 34-7 (48,3 mg, 0,091 mmol) fue disuelto en DCM anhidro (2 ml) y se agregó TFA (352 μL , 4,57 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y purificada por HPLC preparativa para obtener 40,8 mg del Compuesto 34. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,16 – 7,92 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,66 (ddd, $J = 15,6, 9,8, 5,0$ Hz, 2H), 3,54 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,30 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 2,94 (ddt, $J = 26,4, 10,0, 5,8$ Hz, 2H), 2,46 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H), 1,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 1,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 6H). LC-MS = 429,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35-0: (3aR,4S,5R,7aS)-4-amino-2-(5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol



[00387] El Compuesto 35-0 fue preparado de la siguiente manera, comenzando con el Compuesto 34-4 :

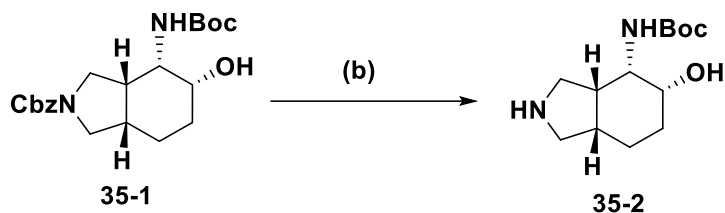


[00388] Una mezcla del Compuesto 34-4 (1,14 g, 2,92 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (0,732 g, 4,38 mmol), y Ph_3P (1,149 g, 4,38 mmol) fue suspendida en THF anhidro (60,0 mL) bajo N_2 .

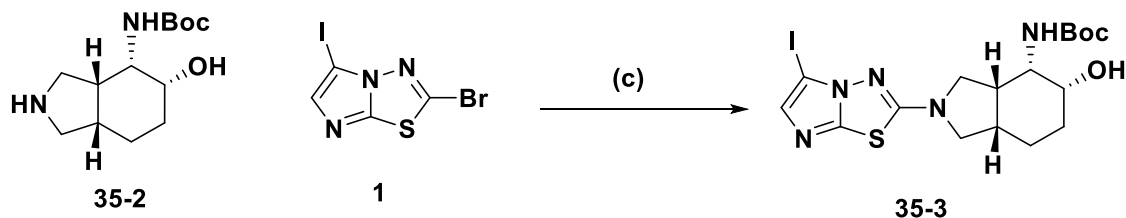
Luego se agregó DEAD (0,690 mL, 4,38 mmol) a 0 °C. La reacción fue agitada a 0 °C durante 5 minutos, luego entibiada a temperatura ambiente durante 15 minutos, antes de calentar la reacción a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y purificada por cromatografía de fase normal (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 0-30% EtOAc/heptano para obtener 1,65 g del intermedio deseado como un sólido. ^1H NMR mostró una mezcla 3:1 inseparable del producto deseado y dietil hidrazina-1,2-dicarboxilato, respectivamente.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 – 8,01 (m, 2H), 7,45 – 7,28 (m, 5H), 5,42 (s, 1H), 5,31 – 5,10 (m, 1H), 5,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,79 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,72 – 3,57 (m, 1H), 3,55 – 3,33 (m, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 1,77 – 1,64 (m, 1H), 1,55 – 1,49 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). LC-MS = 440,4 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$. El intermedio resultante (820 mg, 1,52 mmol) y K_2CO_3 (6,15 g, 44,5 mmol) fueron suspendidos en MeOH (15,2 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción fue apagada con NH_4Cl , diluida con EtOAc, y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída, las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y concentradas in vacuo. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 24 g) con un gradiente de corrida de 0-40% EtOAc/heptano para obtener 748 mg del Compuesto 35-1. ^1H NMR mostró una mezcla inseparable del producto deseado y dimetil/dietil hidrazina-1,2-dicarboxilatos. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 – 7,31 (m, 4H), 7,29 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 5,31 – 5,20 (m, 1H), 5,18 – 5,02 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,90 – 3,71 (m, 2H), 3,55 – 3,26 (m, 3H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,91 –

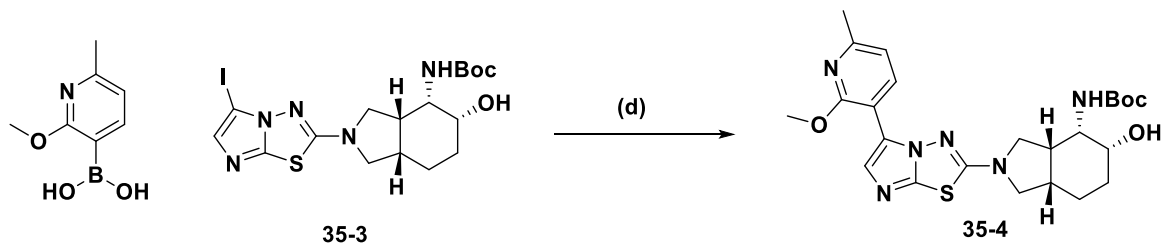
1,77 (m, 1H), 1,63 (q, J = 12,8 Hz, 1H), 1,54 (q, J = 12,8 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 – 1,32 (m, 1H). LC-MS = 291,3 [M–Boc+H]⁺.



[00389] El Compuesto 35-1 (347 mg, 0,889 mmol) y Pd/C al 10% (284 mg, 0,267 mmol) fueron colocados bajo N₂. Luego se agregaron EtOAc (15,4 mL) y AcOH (0,051 mL, 0,889 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo H₂ durante 1 hora. La reacción fue diluida con MeOH, y filtrada sobre una almohadilla de CELITE. La almohadilla de CELITE fue lavada por completo con MeOH y EtOAc y el filtrado fue concentrado in vacuo para obtener el Compuesto 35-2.

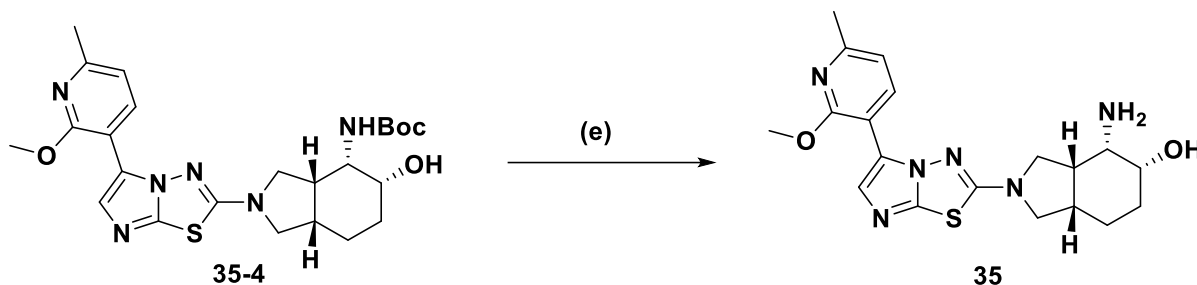


[00390] El Compuesto 35-2 (223 mg, 0,870 mmol) y el Compuesto 1 (273 mg, 0,826 mmol) fueron suspendidos en MeCN anhidro (5 mL), luego se agregó DIPEA (0,456 mL, 2,61 mmol). La reacción fue calentada a 100 °C durante 2 horas. La reacción fue concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 40 g) con un gradiente de corrida de 0-30% (3:1 EtOAc/EtOH)/heptano para obtener 326 mg del Compuesto 35-3 como un sólido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (s, 1H), 5,26 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,00 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 9,6, 5,5 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,99 - 2,82 (m, 1H), 2,35 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,01 - 1,83 (m, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,50 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).



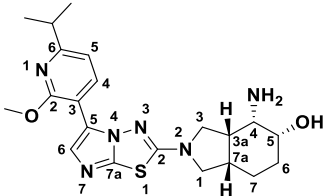
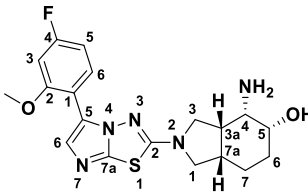
[00391] A una mezcla de complejo PdCl₂(dppf)-DCM (24,97 mg, 0,031 mmol), ácido (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)borónico (68,1 mg, 0,408 mmol), K₃PO₄ (130 mg, 0,611 mmol) se

agregó una solución del Compuesto 35-3 (103 mg, 0,204 mmol) en dioxano (1,7 mL) y H₂O (0,34 mL). La reacción fue calentada a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y extraída dos veces a partir de agua. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas in vacuo. La mezcla cruda fue purificada por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-50% (2% MeOH/EtOAc)/DCM para obtener 77 mg del Compuesto 35-4. LC-MS = 501,5 [M–Boc+H]⁺.

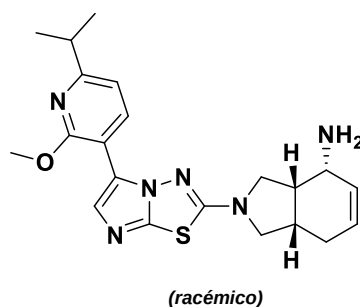


[00392] Una solución del Compuesto 35-4 (76,7 mg, 0,153 mmol) en DCM (3 mL) fue tratada con TFA (590 µL, 7,66 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y purificada dos veces por HPLC preparativa para obtener 9,9 mg del Compuesto 35. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,61 (dd, J = 9,7, 5,8 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,61 – 1,39 (m, 3H). LC-MS = 401,2 [M+ H]⁺.

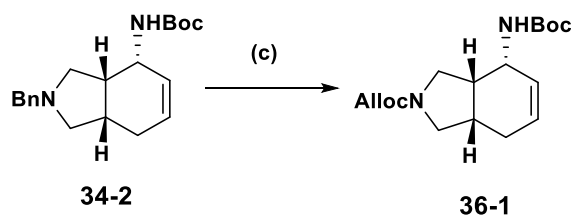
[00393] Los siguientes compuestos fueron preparados por la misma ruta usada para preparar el compuesto 35-0.

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
35-5	 (3aR,4S,5R,7aS)-4-amino-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 – 7,95 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,02 (s, 5H), 3,66 (dd, J = 9,9, 5,5 Hz, 1H), 3,59 – 3,46 (m, 2H), 3,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,98 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 1,88 – 1,80 (m, 1H), 1,58 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₂ S 428,2 encontrado 429,2 [M+H] ⁺
35-6	 (3aR,4S,5R,7aS)-4-amino-2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)octahidro-1H-isoindol-5-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 8,10 – 7,98 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,99 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 9,9, 5,6 Hz, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 2H), 3,33 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,74 (q, J = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 1,86 – 1,79 (m, 1H), 1,65 – 1,46 (m, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 403,2 encontrado 404,1 [M+H] ⁺

Ejemplo 36-0: (3aR,4R,7aS)-2-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-4-amina

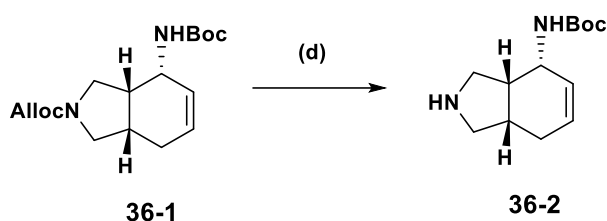


[00394] El Compuesto 36-0 fue preparado de la siguiente manera :

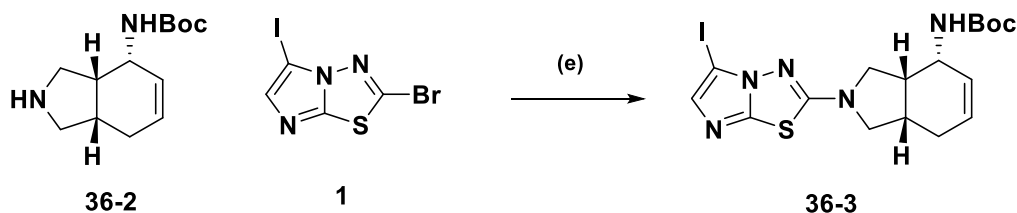


[00395] El Compuesto 34-2 (1,04 g, 3,17 mmol) fue disuelto en DCM anhidro (30 mL) luego se agregó Alloc-Cl (0,650 mL, 6,12 mmol) por goteo. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas, luego fue apagada con NaHCO₃ acuoso y fue agitada durante la noche. Luego las

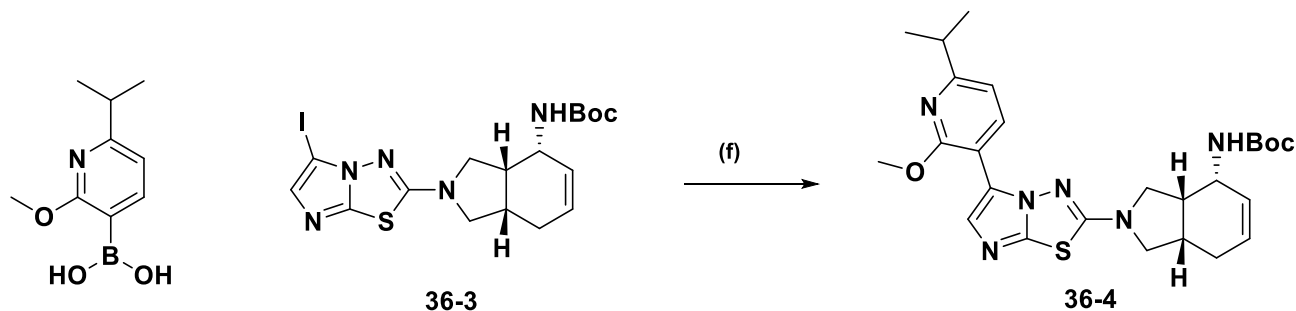
capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 24 g) con un gradiente de corrida de 10-30% EtOAc/heptano para obtener 0,732 g del Compuesto 36-1 como un sólido. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5,92 (ddq, $J = 16,7, 11,2, 5,8$ Hz, 1H), 5,73 (ddp, $J = 10,4, 5,1, 2,5$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 17,4, 5,3$ Hz, 1H), 5,18 (dd, $J = 10,4, 6,8$ Hz, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,52 (br s, 2H), 3,56 – 3,42 (m, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 2H), 3,13 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,82 (dt, $J = 13,1, 6,4$ Hz, 1H), 2,40 (tq, $J = 9,2, 4,6$ Hz, 1H), 2,18 (dq, $J = 18,9, 6,7$ Hz, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). LC-MS = 223,2 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.



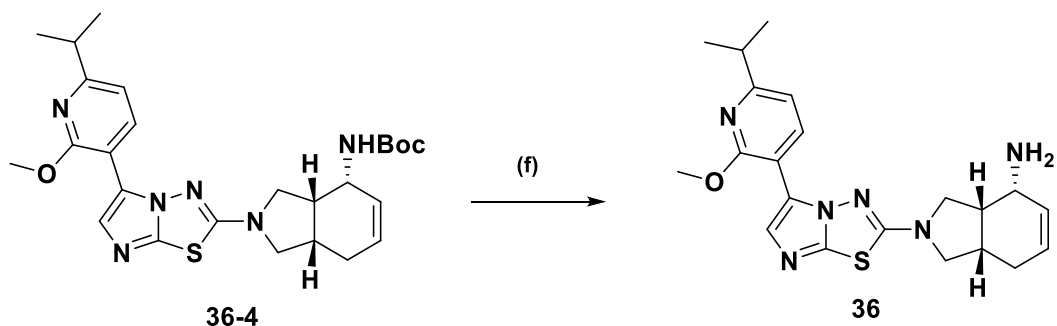
[00396] El Compuesto 36-1 (725 mg, 2,25 mmol) fue disuelto en DCM anhidro (22,5 mL) y luego se agregaron fenilsilano (0,832 mL, 6,75 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (260 mg, 0,225 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo para obtener el Compuesto 36-2 que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS = 239,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00397] El Compuesto 36-2 (181 mg, 0,759 mmol) y el Compuesto 1 (238 mg, 0,721 mmol) fueron suspendidos en MeCN anhidro (5 mL) y luego se agregó DIPEA (0,4 mL, 2,278 mmol). La reacción fue calentada a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y purificada por cromatografía de fase normal (columna de 12 g) con un gradiente de corrida de 0-30% (5% MeOH/EtOAc)/heptano para obtener 74 mg del Compuesto 36-3 como un sólido. LC-MS = 488,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

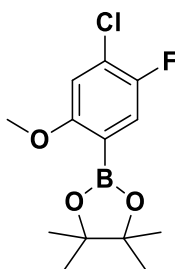


[00398] El Compuesto 36-3 (73 mg, 0,150 mmol), complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (18,35 mg, 0,022 mmol), ácido (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)borónico (58,4 mg, 0,300 mmol), K_3PO_4 (95 mg, 0,449 mmol) fueron disueltos en dioxano (1,2 mL) y H_2O (0,250 mL) La reacción fue calentada a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y extraída a partir de agua. Las capas orgánicas combinadas fueron filtradas sobre Na_2SO_4 , filtradas, y concentradas. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 4 g) con un gradiente de corrida de 0-40% (5% MeOH/EtOAc)/heptano para obtener 60 mg del Compuesto 36-4 como un sólido. LC-MS = 511,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

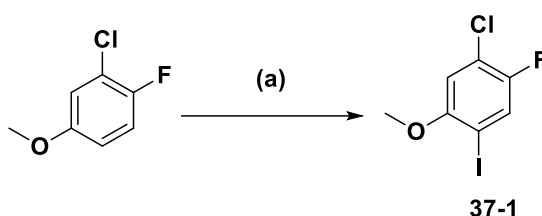


[00399] Una solución del Compuesto 36-4 (60 mg, 0,117 mmol) en DCM (1,2 mL) fue tratada con TFA (453 μL , 5,87 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y purificada por HPLC preparativa para obtener 47,6 mg del Compuesto 36. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 7,64 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,94 (ddt, J = 10,2, 5,0, 2,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 9,6, 4,7 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 11,6, 9,7 Hz, 2H), 2,99 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,91 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 2,70 (tt, J = 9,1, 4,7 Hz, 1H), 2,39 – 2,31 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LC-MS = 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

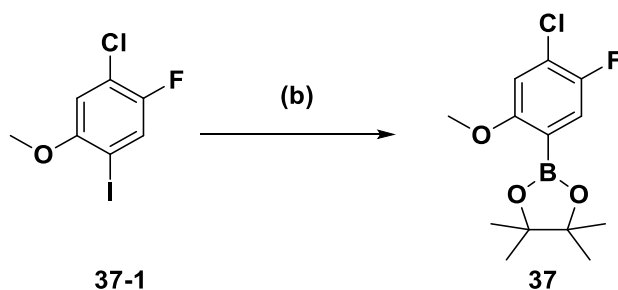
Ejemplo 37-0: 2-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



[00400] El Compuesto 37-0 fue preparado de la siguiente manera:



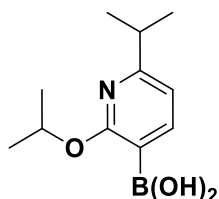
[00401] A una solución agitada de 2-cloro-1-fluoro-4-metoxibenceno (1,8 g, 9,34 mmol) en CHCl_3 (70 mL) se agregó trifluoroacetato de plata (7,42 g, 33,62 mmol, seguido de I_2 (4,98 g, 19,61 mmol). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de CELITE, el filtrado fue extraído con EtOAc (100 mL x 2) y lavado con H_2O con solución salina. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y evaporadas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal para obtener 2,2 g del Compuesto 37-1 como un líquido rosado pálido. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H); HPLC: 97,99%, tiempo de retención = 7,351 minutos.



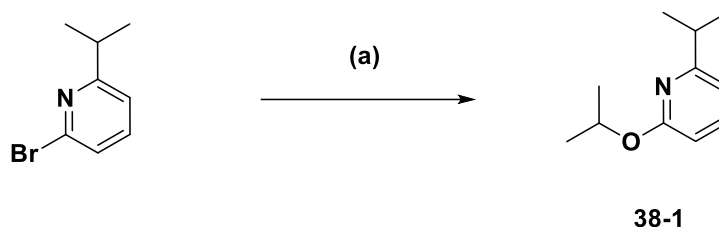
[00402] Una solución del Compuesto 37-1 (1,8 g, 6,28 mmol) en THF (20 mL) bajo atmósfera de argón fue enfriada a -40 °C. Luego se agregó una solución de $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (9,6 mL, 1,3 M en THF, 12,56 mmol). La mezcla resultante fue agitada a -40 °C durante 2 horas. Luego se agregó 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,5 g, 15,70 mmol) a -40 °C. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue concentrada in vacuo y el producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5-10% EtOAc/n-hexano para obtener 700 mg del Compuesto 37 como un líquido incoloro. ^1H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (dd, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 5,6, 1,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,34 (s, 12H); HPLC: 65,21%, tiempo de retención = 6,274 minutos.

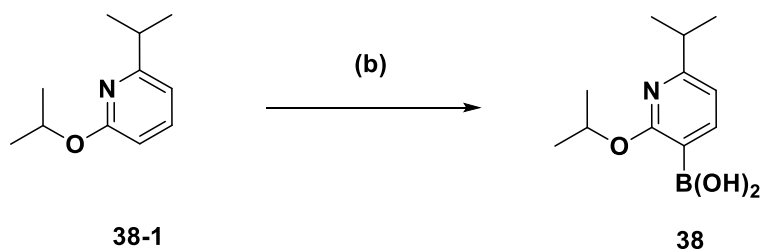
Ejemplo 38-0: ácido (2-isopropoxi-6-isopropilpiridin-3-il)borónico



[00403] El Compuesto 38-0 fue preparado de la siguiente manera:



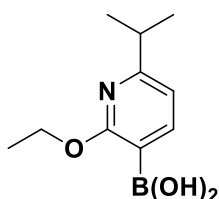
[00404] Una mezcla del dímero de cloruro de alilpaladio (9,09 mg, 0,025 mmol), RockPhos (34,9 mg, 0,075 mmol), y carbonato de cesio (2428 mg, 7,45 mmol) fue lavada con argón durante unos pocos minutos, luego se agregó PhMe anhidro (5 mL), seguido de IPA (0,76 mL, 9,94 mmol). La reacción fue calentada a 90 °C durante 3 minutos, luego se agregó 2-bromo-6-isopropilpiridina (0,71 mL, 4,97 mmol) y la reacción continuó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE y concentrada in vacuo, luego purificada por cromatografía de fase normal (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 0-10% EtOAc/heptano para obtener 519 mg del Compuesto 38-1 como un aceite. LC-MS = 180,2 [M+H]⁺.



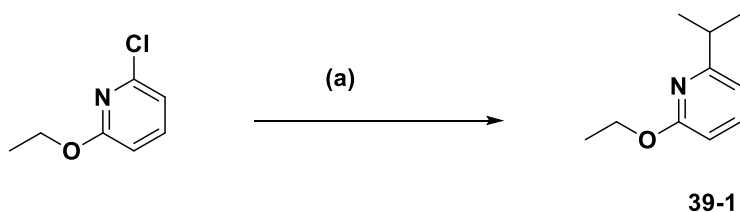
[00405] Una solución del Compuesto 38-1 (519 mg, 2,90 mmol), TMEDA (0,52 mL, 3,45 mmol), y Et₂O anhidro (6 mL) fue colocada bajo atmósfera de N₂, y enfriada a -78 °C. Luego se agregó n-BuLi (2,7 mL, 4,32 mmol) (1,6 M en hexanos) por goteo durante unos pocos minutos. La reacción se volvió de color marrón, y se dejó entibiar a temperatura ambiente durante 1 hora, volviéndose lentamente de color marrón rojizo oscuro. La reacción fue enfriada a -78 °C, y se agregó B(OⁱPr)₃ (2 mL, 8,61 mmol) por goteo durante unos pocos minutos. La reacción fue calentada a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue apagada con 6 M de HCl (2 mL), luego la mezcla fue basificada con 2 M de NaOH (1 mL) para ajustar el pH a 7. Luego la reacción

fue nuevamente acidificada con 1 M de HCl hasta que el pH fue de aproximadamente 4 y fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min, luego fue extraída con EtOAc. La capa orgánica resultante fue secada sobre Na₂SO₄, concentrada in vacuo y purificada por cromatografía de fase normal (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 0-20% (3:1 EtOAc:EtOH)/heptano para obtener 300,6 mg del Compuesto 38 como una goma amarilla clara. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 7,3, 0,4 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 2,90 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

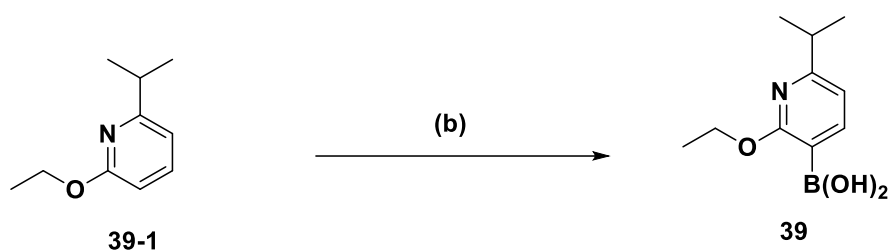
Ejemplo 39-0: ácido (2-etoxi-6-isopropilpiridin-3-il)borónico



[00406] El Compuesto 39-0 fue preparado de la siguiente manera:

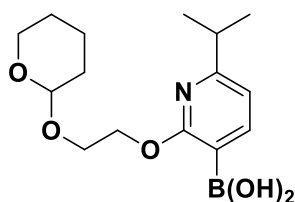


[00407] Una solución de 2-cloro-6-etoxipiridina (4,20 mL, 31,7 mmol), THF anhidro (110 mL), y NMP anhidra (15 mL) fue colocada bajo atmósfera de N₂, y se agregó acetilacetato de hierro(III) (0,672 g, 1,904 mmol). El matraz fue enfriado a -40 °C, luego se agregó i-PrMgCl (24 mL, 48,0 mmol) durante unos pocos minutos. La mezcla de reacción se volvió marrón oscuro inmediatamente y se dejó entibiar a 0 °C durante 1 hora. La reacción fue apagada con NH₄Cl acuoso (150 mL), fue extraída dos veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 330 g) con un gradiente de corrida de 0-5% EtOAc/heptano para obtener 2,5 g del Compuesto 39-1 como un aceite.

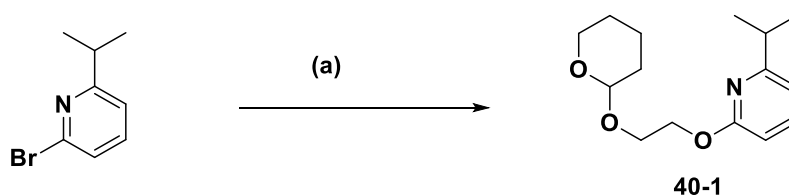


[00408] Una solución del Compuesto 39-1 (500 mg, 3,03 mmol), TMEDA (0,46 mL, 3,05 mmol), y Et₂O anhidro (6 mL) fue colocada bajo atmósfera de N₂, luego fue enfriada a -78 °C. Se agregó n-BuLi (2,3 mL, 3,68 mmol) (1,6 M en hexano) por goteo durante unos pocos minutos. La reacción se volvió de color anaranjado oscuro, y se dejó entibiar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue enfriada a -78 °C, y se agregó B(OⁱPr)₃ (1,5 mL, 6,46 mmol) por goteo durante unos pocos minutos. La mezcla de reacción fue entibiada a temperatura ambiente durante 30 minutos. El color anaranjado no pareció ceder, de modo que la reacción fue enfriada a -78 °C nuevamente, y se agregó más B(OⁱPr)₃ (2 mL, 8,61 mmol). La reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 30 min, si bien la reacción aún tenía un color anaranjado-rojizo en este momento. La reacción fue enfriada nuevamente a -78 °C, se agregó más B(OⁱPr)₃ (1 mL, 4,31 mmol), se entibió a temperatura ambiente y fue agitada durante 17 horas. La reacción fue apagada con 6 M de HCl, luego acidificada hasta aproximadamente pH 4 con 1 M de HCl. La mezcla bifásica fue vigorosamente agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego fue extraída con EtOAc, secada sobre Na₂SO₄, y concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 120 g) con un gradiente de corrida de 0-10% (3:1 EtOAc:EtOH)/heptano para obtener 497 mg del Compuesto 39. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 7,2, 0,4 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,89 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 – 1,12 (m, 6H).

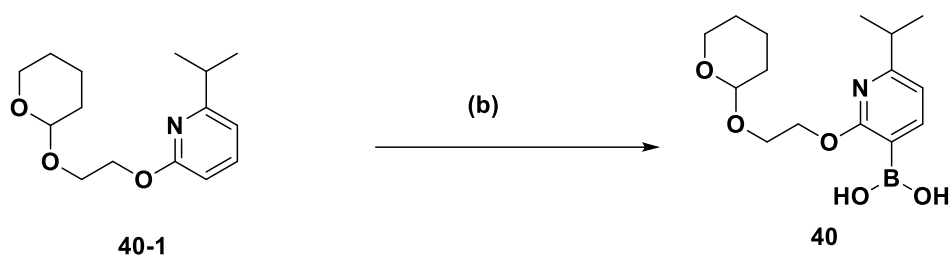
Ejemplo 40-0: ácido (6-isopropil-2-((2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)borónico



[00409] El Compuesto 40-0 fue preparado de la siguiente manera :

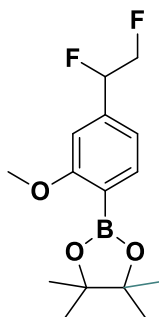


[00410] Una mezcla del dímero de cloruro de alilpaladio (8,96 mg, 0,024 mmol), RockPhos (0,034 g, 0,073 mmol), y carbonato de cesio (2,394 g, 7,35 mmol) fue lavada con argón durante unos pocos minutos, luego se agregó PhMe anhidro (5 mL), seguido de 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etan-1-ol (1,330 mL, 9,80 mmol). La reacción fue calentada a 90 °C durante 3 minutos, luego se agregó 2-bromo-6-isopropilpiridina (0,7 mL, 4,90 mmol) y la reacción continuó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE, concentrada in vacuo y purificada por cromatografía de fase normal (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 0-15% EtOAc/heptano para obtener 1,018 g del Compuesto 40-1 como un aceite. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 6,83 (dt, J = 7,3, 0,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 4,50 – 4,31 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 11,3, 6,0, 3,8 Hz, 1H), 3,83 – 3,66 (m, 2H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 2,91 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 1,78 – 1,55 (m, 2H), 1,56 – 1,38 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

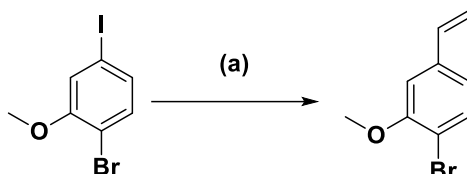


[00411] Una solución de 2-isopropil-6-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina Compuesto 40-1 (1018 mg, 3,84 mmol), TMEDA (0,64 mL, 4,24 mmol), y Et₂O anhidro (8 mL) fue colocada bajo atmósfera de N₂, y enfriada a -78 °C. Luego se agregó n-BuLi (3,2 mL, 5,12 mmol) (1,6 M en hexano) por goteo durante unos pocos minutos. La reacción se volvió de color anaranjado, y se dejó entibiar a temperatura ambiente durante 30 minutos, volviéndose de color anaranjado-rojizo lentamente. La reacción fue nuevamente enfriada a -78 °C, y se agregó B(OⁱPr)₃ (2,7 mL, 11,63 mmol) por goteo durante unos pocos minutos. La reacción fue calentada a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue apagada con 6 M de HCl, luego acidificada hasta aproximadamente pH 4 con 1 M de HCl. La mezcla bifásica resultante fue vigorosamente agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego fue extraída con EtOAc, las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, concentradas in vacuo y purificadas por cromatografía de fase normal (columna de 120 g) con un gradiente de corrida de 0-35% (3:1 EtOAc:EtOH)/heptano para obtener 2,245 g del Compuesto 40 como una goma clara.

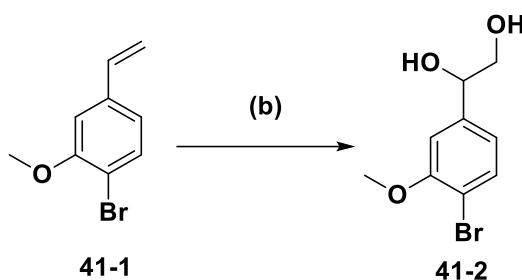
Ejemplo 41-0: 2-(4-(1,2-difluoroetil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



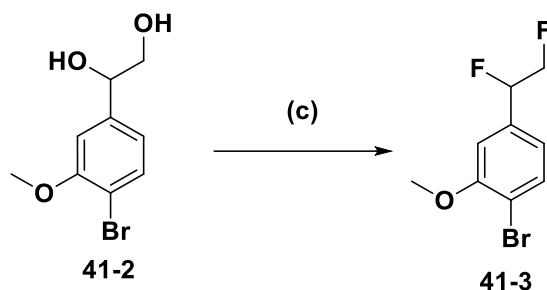
[00412] El Compuesto 41-0 fue preparado de la siguiente manera :



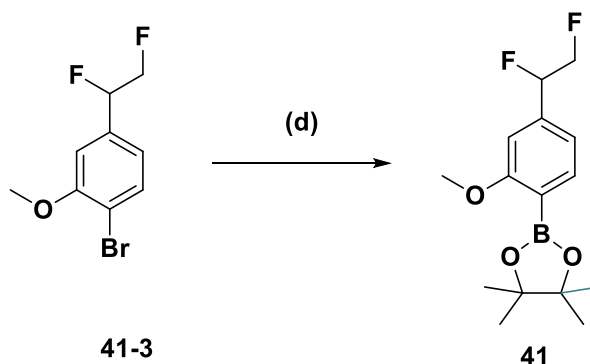
[00413] A una solución de K_2CO_3 (6,62 g, 47,94 mmol) en THF/Agua (50 mL, 4:1), se agregaron 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (5,0 g, 15,98 mmol) y vinil trifluoroborato de potasio (3,21 g, 23,97 mmol). La reacción fue desgasificada con argón durante 10 minutos. Luego se agregó complejo $Pd(dppf)Cl_2$ -DCM (652 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo. El crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5-10% EtOAc/n-hexano para obtener 1,9 g del Compuesto 41-1 como un líquido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 15,4 Hz, 3H).



[00414] A una solución del Compuesto 41-1 en THF:H₂O (30 mL, 9:1), se agregaron NMO (3,13 g, 26,73 mmol) y OsO_4 (22 mg, 0,089 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y H₂O y separada. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 80-100% EtOAc/n-hexano para obtener 1,3 g del Compuesto 41-2 como un sólido. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, J = 8,1, 1,9, 0,7 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 7,9, 3,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (ddd, J = 10,9, 7,1, 3,6 Hz, 1H), 3,64 (ddd, J = 11,3, 8,1, 4,9 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 3,4, 0,6 Hz, 1H), 2,01 (dd, J = 7,1, 4,9 Hz, 1H).

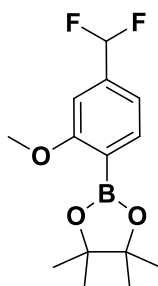


[00415] A una solución del Compuesto 41-2 en THF (20 mL), se agregó DAST (3,5 mL, 26,31 mmol) por goteo a -78 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y luego fue apagada con hielo y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-10% EtOAc/n-hexano para obtener 150 mg del Compuesto 41-3 como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,80 (ddt, J = 8,1, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 5,82 – 5,50 (m, 1H), 4,91 – 4,21 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

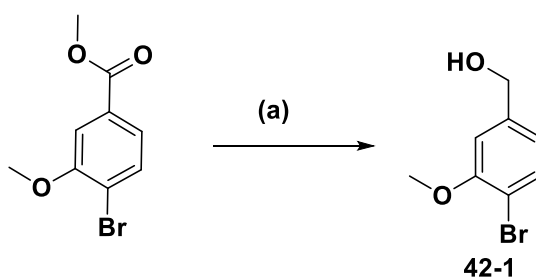


[00416] A una solución de KOAc (177 mg, 1,80 mmol) en DMSO (3 mL), se agregaron Compuesto 41-3 y B₂Pin₂ (303 mg, 1,19 mmol). La mezcla de reacción fue desgasificada con argón durante 10 minutos. Luego se agregó complejo PdCl₂(dppf)-DCM (24 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo para obtener 150 mg del Compuesto 41. El compuesto crudo fue llevado directamente al siguiente paso sin purificación adicional.

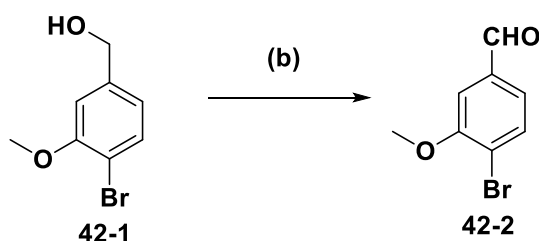
Ejemplo 42-0: 2-(4-(difluorometil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



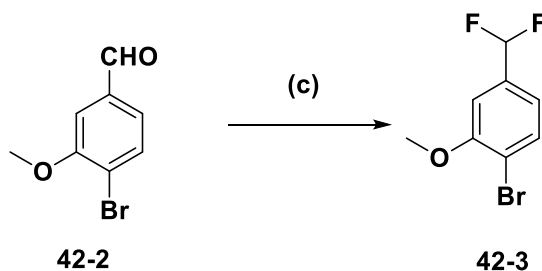
[00417] El Compuesto 42-0 fue preparado de la siguiente manera :



[00418] A una solución de metil 4-bromo-3-metoxibenzoato (2,0 g, 8,16 mmol) en THF (15 mL) a -40 °C se agregó LiAlH₄ (309 mg, 8,16 mmol). La solución resultante fue agitada a -40 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción fue apagada con NH₄Cl saturado (20 mL) a 0 °C y extraída dos veces con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 1,6 g del Compuesto 42-1 como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

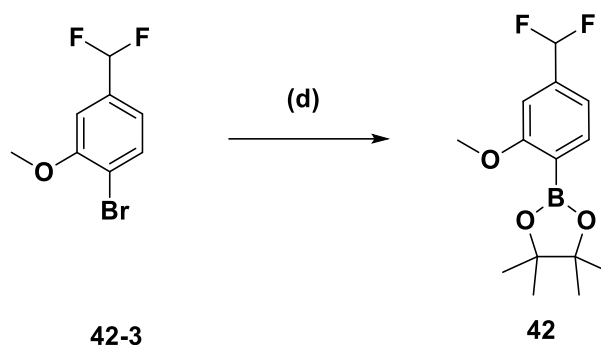


[00419] A una solución del Compuesto 42-1 (800 mg, 3,03 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C, se agregaron DMP (2,56 g, 6,06 mmol) y NaHCO₃ (510 mg, 6,06 mmol). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE y concentrada in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 10% EtOAc/n-hexano para obtener 600 mg del Compuesto 42-2 como un sólido. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9,96 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).



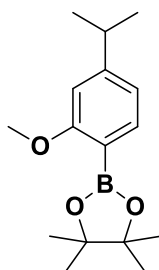
[00420] A una solución del Compuesto 42-2 (500 mg, 2,32 mmol) en DCM (30 mL), se agregó DAST (1,53 mL, 11,62 mmol). La solución resultante fue agitada a 40 °C durante 24 horas. Luego se agregó H₂O (50 mL) a la mezcla de reacción que fue extraída dos veces con DCM (50 mL). Las

capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 490 mg del Compuesto 42-3 como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (dt, J = 8,0, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 6,61 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

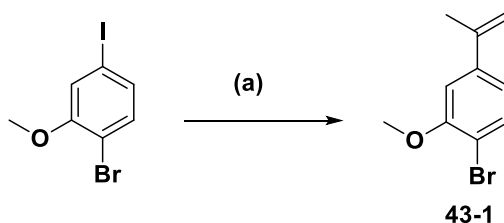


[00421] A una solución del Compuesto 42-3 (1,0 equiv.) y B₂Pin₂ en dioxano/DMSO (10 vol), se agregaron KOAc (3,0 equiv.) y complejo PdCl₂(dppf)-DCM (10 mol %). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H₂O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, luego solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo para obtener el Compuesto 42. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,75 – 6,42 (m, 1H), 6,61 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 1,23 (s, 11H).

Ejemplo 43-0: 2-(4-isopropil-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

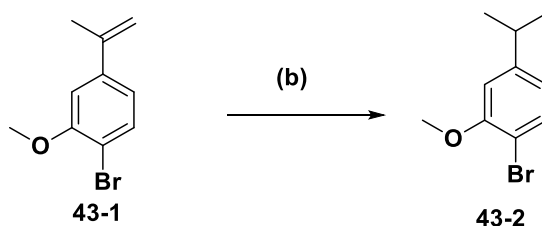


[00422] El Compuesto 43-0 fue preparado de la siguiente manera :

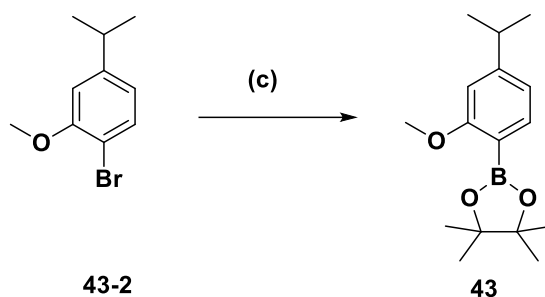


[00423] A una solución de 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (1,0 equiv.) en dioxano/H₂O (4:1) se agregó K₂CO₃ (3,0 equiv.), éster arilborónico (1,5 equiv.) y complejo PdCl₂(dppf)-DCM (5 mol %). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 6 horas. La reacción fue diluida con H₂O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, luego solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El material crudo fue

purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de n-hexano para obtener 940 mg del Compuesto 43-1 como un líquido incoloro. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,40 – 5,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

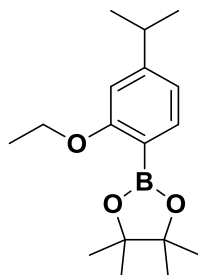


[00424] Una solución del Compuesto 43-1 (940 mg, 4,14 mmol) y 10% Pd-C (94 mg) en EtOAc (30 mL) fue agitada bajo H_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE y concentrada in vacuo para obtener 920 mg del Compuesto 43-2. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, , 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

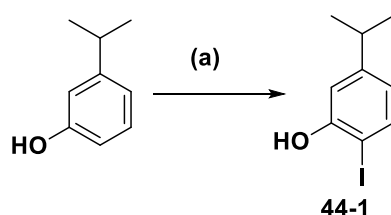


[00425] Una solución del Compuesto 43-2 (1,0 equiv.), B_2Pin_2 , KOAc (3,0 equiv.) y complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (10 mol %) en dioxano (30,0 mL) fue calentada a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , luego solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por fase normal con un gradiente de corrida de 10/90 EtOAc/n-hexano para obtener 1,3 g del Compuesto 43 como un sólido. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,87 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 1,24 (s, 18H).

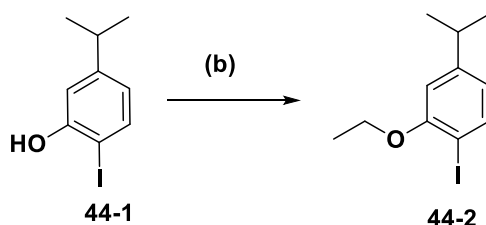
Ejemplo 44-0: 2 2-(2-etoxi-4-isopropilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



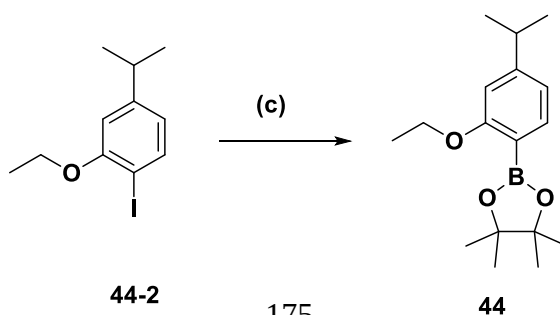
[00426] El Compuesto 44-0 fue preparado de la siguiente manera :



[00427] A una solución de 3-isopropilfenol (2,0 g, 14,68 mmol) en AcOH (16 mL), se agregó KIO_3 (629 mg, 2,93 mmol). Luego se agregó yodo (1,5 g, 5,87 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y extraída dos veces con EtOAc (100 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, solución saturada de NaHCO_3 y luego solución salina. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de n-hexano para obtener 1,6 g del Compuesto 44-1 como un líquido marrón. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,0, 2,0, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

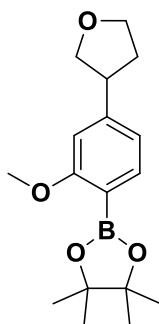


[00428] A una solución del Compuesto 44-1 (600 mg, 2,48 mmol) en EtOH (15 mL), se agregó K_2CO_3 (1,03 g, 7,44 mmol) a temperatura ambiente. Luego de 10 minutos, se agregó yoduro de etilo (0,6 mL, 7,44 mmol) por goteo y la mezcla de reacción fue agitada a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída dos veces con EtOAc (50 mL), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-10% EtOAc/n-hexano para obtener 550 mg del Compuesto 44-2 como un líquido incoloro. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, J = 8,0, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,48 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

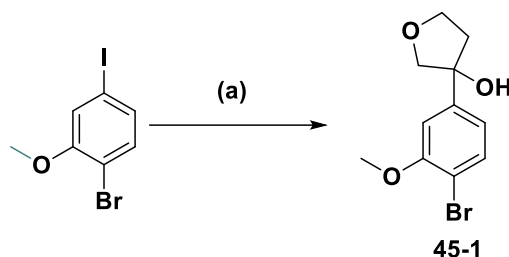


[00429] Una solución del Compuesto 44-2 (1,0 equiv.), B₂Pin₂ en dioxano (10 vol), KOAc (3,0 equiv.) y complejo PdCl₂(dppf)-DCM (10 mol %) fue calentada a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H₂O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, luego solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo para obtener 400 mg del Compuesto 44-0 como un líquido marrón. LC-MS = 291,30 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,97 minutos.

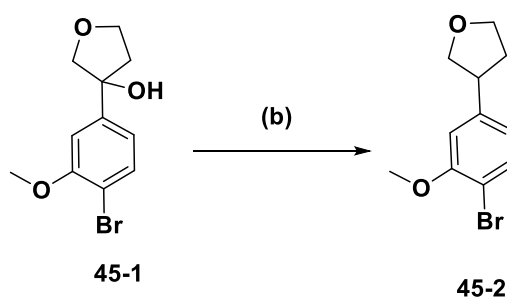
Ejemplo 45-0: 2-(2-metoxi-4-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



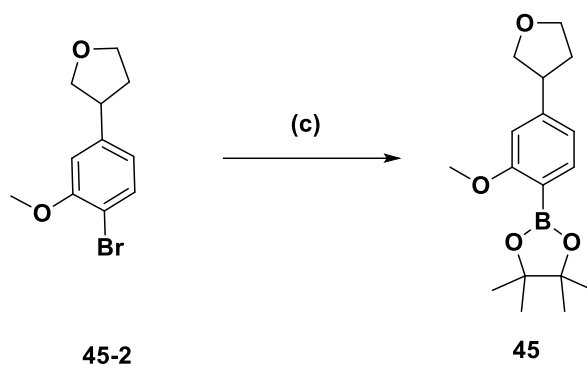
[00430] El Compuesto 45-0 fue preparado de la siguiente manera :



[00431] A la solución de 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (1,5 g, 0,003 mmol) en THF (12 mL) a -20 °C, se agregó i-PrMgCl-LiCl (5,3 mL, 0,012 mmol) por goteo y fue agitada durante 30 minutos. Una solución de dihidrofuran-3(2H)-ona (0,824 g, 0,003 mmol) en THF (12 mL) fue agregada por goteo. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con una solución de NH₄Cl a 0 °C y extraída con EtOAc y la capa orgánica fue concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 30:70 = EtOAc:n-hexano para obtener 450 mg del Compuesto 45-1 como un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 8,0, 2,0, Hz, 1H), 4,24 – 3,99 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,30 – 2,15 (m, 2H).

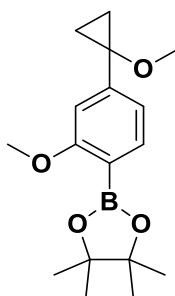


[00432] A la solución del Compuesto 45-1 (0,540 g, 1,98 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C , se agregó $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1,40 g, 9,9 mmol), luego se agregó Et_3SiH (1,38 mL, 11,9 mmol) por goteo y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y fue agitada durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con solución de NH_4Cl y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue concentrada in vacuo para obtener el compuesto, 200 mg de una mezcla de Compuesto 45-2 y 3-(4-bromo-3-metoxifenil)-2,5-dihidrofurano. Esta mezcla fue sometida a un paso de hidrogenación usando 20% Pd/C (60 mg) en EtOAc (10 mL) durante 12 horas. La mezcla de reacción fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE, la capa orgánica fue concentrada in vacuo para obtener 250 mg del Compuesto 45-2 como un líquido incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (dt, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,96 – 3,90 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,43 – 3,30 (m, 1H), 2,47 – 2,28 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 1H). LC-MS = 258,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,56 minutos.

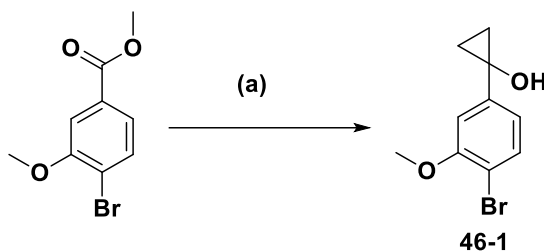


[00433] A un tubo sellado conteniendo bromuro de arilo, Compuesto 45-2 (1,0 equiv.) y B_2Pin_2 en dioxano (12 mL) se agregó KOAc (3,0 equiv.) y complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (10 mol %). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , luego solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas in vacuo para obtener 310 mg del Compuesto 45 como un material crudo. LC-MS = 305,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,57 minutos.

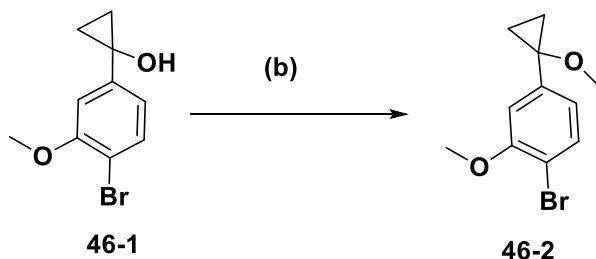
Ejemplo 46-0: 2-(2-metoxi-4-(1-metoxiciclopropil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



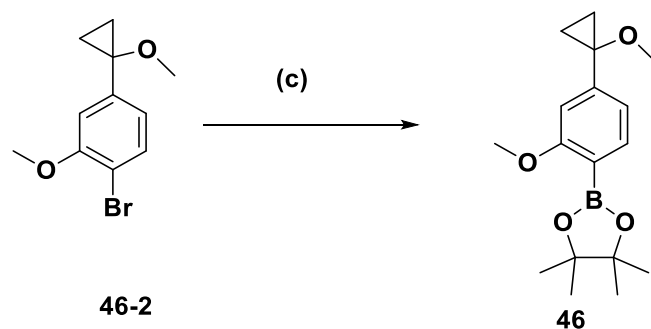
[00434] El Compuesto 46-0 fue preparado de la siguiente manera :



[00435] A una solución de metil 4-bromo-3-metoxibenzoato (4,0 g, 16,32 mmol) en THF (80 mL) a -78 °C, se agregó Ti(*i*PrO)₄ (4,6 g, 16,32 mmol) por goteo y la solución resultante fue agitada a -78 °C durante 10 minutos. Luego se agregó bromuro de etil magnesio (21,76 mL, 65,28 mmol) por goteo y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue apagada con NH₄Cl saturado y extraída dos veces con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, solución salina y luego secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y evaporadas in vacuo. El Compuesto 46-1 crudo se usó directamente en el siguiente paso.

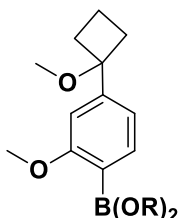


[00436] A una solución del Compuesto 46-1 (1,0 g, 4,11 mmol) en dioxano (10 mL), se agregaron TBAB (1,32 g, 4,11 mmol), KOH (920 mg, 16,44 mmol) y MeI (0,76 mL, 12,23 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante fue agitada a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se agregó H₂O y fue extraída dos veces con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 2-3% EtOAc/*n*-hexano para obtener 1,2 g del Compuesto 46-2 como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47 – 7,42 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,23 – 1,14 (m, 2H), 0,99 – 0,90 (m, 2H); LC-MS = 256,75 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,60 minutos.

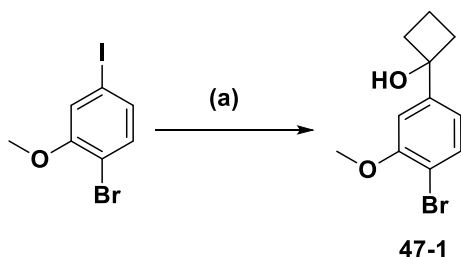


[00437] A una solución del Compuesto 46-2 (500 mg, 1,95 mmol) y B₂Pin₂ (545,5 mg, 2,15 mmol) en dioxano (5 mL), se agregaron KOAc (575 mg, 5,6 mmol) y complejo PdCl₂(dppf)-DCM (220 mg, 0,273 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H₂O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, luego solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo para obtener el material crudo que fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5-8% EtOAc/n-hexano para obtener el Compuesto 46 como un líquido incoloro.

Ejemplo 47-0: 2-(2-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

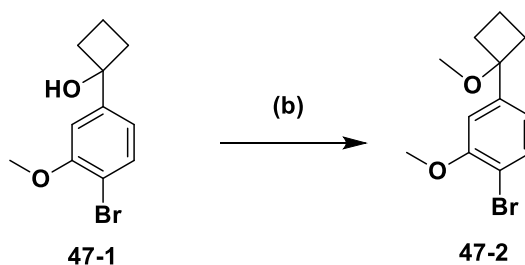


[00438] El Compuesto 47-0 fue preparado de la siguiente manera :

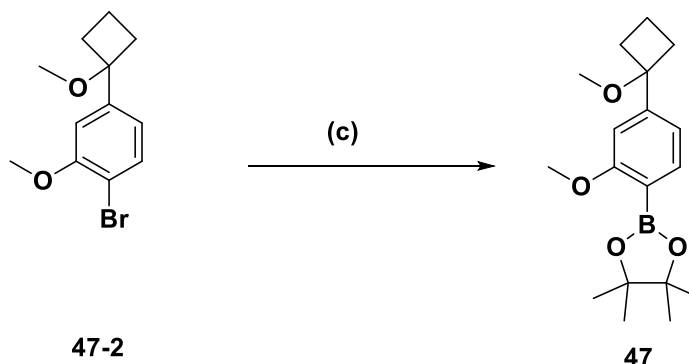


[00439] Una solución de 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (2,0 g, 6,39 mmol) y ciclobutanona (1,34 g, 19,17 mmol) en THF (20 mL) bajo atmósfera de N₂ fue enfriada a -78 °C. Luego se agregó n-BuLi en solución de n-hexano (2,8 mL, 2,5 M, 7,02 mmol) durante 10 minutos, la mezcla resultante fue agitada a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con solución saturada de NH₄Cl (50 mL) y extraída dos veces con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (50 mL), solución salina (50 mL) y secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 10-30% EtOAc/n-hexano para obtener 500 mg del Compuesto 47-1 como un líquido viscoso incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J =

2,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 2H), 2,42 – 2,30 (m, 2H), 2,09 – 1,97 (m, 2H), 1,77 – 1,64 (m, 1H).

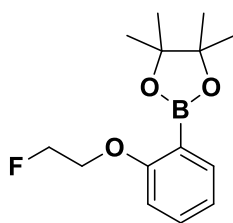


[00440] A una suspensión de NaH (47 mg, 1,16 mmol) en DMF (1 mL) a 0 °C, se agregó Compuesto 47-1 (250 mg, 0,97 mmol) en DMF (1 mL) bajo atmósfera de N₂. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se agregó MeI (206 mg, 1,45 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con NH₄Cl saturado (50 mL) y extraída dos veces con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (50 mL), solución salina (50 mL) y secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 10-30% EtOAc/n-hexano para obtener 220 mg del Compuesto 47-2 como un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,40 – 2,30 (m, 4H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,75 – 1,62 (m, 1H).

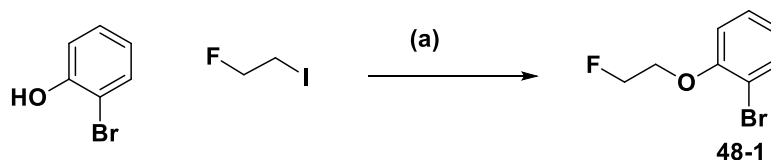


[00441] A una solución del Compuesto 47-2 (200 mg, 0,74 mmol) y B₂Pin₂ (225 mg, 0,88 mmol) en dioxano (3 mL), se agregaron KOAc (218 mg, 2,22 mmol) y complejo PdCl₂(dppf)-DCM (30 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H₂O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, luego solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo para obtener el Compuesto 47. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 – 6,96 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,40 – 2,30 (m, 4H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,35 (s, 12H).

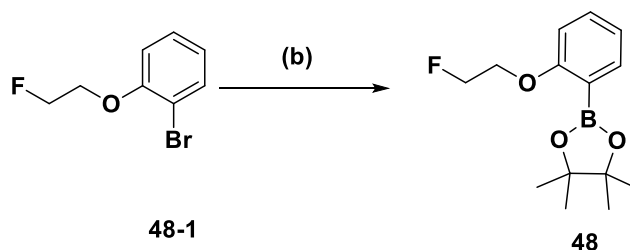
Ejemplo 48-0: 2-(2-(2-(2-fluoroetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



[00442] El Compuesto 48-0 fue preparado de la siguiente manera :

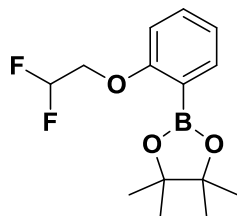


[00443] A una solución de 2-bromofenol (1,6 g, 9,248 mmol) y K_2CO_3 (3,82 g, 27,74 mmol) en DMF (10 mL), se agregó 1-fluoro-2-yodoetano (1,93 g, 11,098 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue apagada con H_2O y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-10 % EtOAc/n-hexano para obtener 1,0 g del Compuesto 48-1 como un líquido incoloro.



[00444] Se burbujeó argón a través de dioxano (10,0 mL) durante 15 minutos, luego se agregaron el Compuesto 48-1 (1,0 g, 4,56 mmol), B_2Pin_2 (2,31 g, 9,129 mmol), KOAc (1,34 g, 13,69 mmol), y complejo $PdCl_2(dppf)-DCM$ (372,38 g, 0,456 mmol). La mezcla de reacción fue burbujeada con argón durante 10 minutos más, luego la reacción fue calentada a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE, y filtrada por una almohadilla de CELITE. El filtrado fue secado sobre Na_2SO_4 y concentrado in vacuo para obtener 560 mg del Compuesto 48 como un sólido. El compuesto crudo se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 1H), 7,06 – 6,93 (m, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 4,88 – 4,78 (m, 1H), 4,67 (ddd, $J = 4,4, 3,7, 1,0$ Hz, 1H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 4,21 – 4,10 (m, 1H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

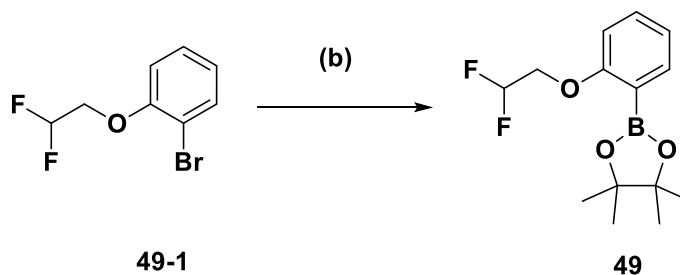
Ejemplo 49-0: 2-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



[00445] El Compuesto 49-0 fue preparado de la siguiente manera :

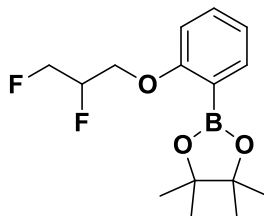


[00446] A una suspensión de 2-bromofenol (1 g, 5,78 mmol) en DMF (10 mL), se agregaron K_2CO_3 (1,59 g, 11,5 mmol), KI (1,59 g, 9,57 mmol) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (1,67 g, 11,5 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C 3 horas. La mezcla de reacción fue apagada con H_2O y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución salina secada sobre Na_2SO_4 y el filtrado fue concentrado in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida 1% EtOAc/n-hexano para obtener 0,955 g del Compuesto 49-1 como un aceite. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 – 7,51 (m, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 1H), 6,97 – 6,83 (m, 2H), 6,16 (tt, J = 55,1, 4,2 Hz, 1H), 4,24 (td, J = 12,9, 4,2 Hz, 2H).

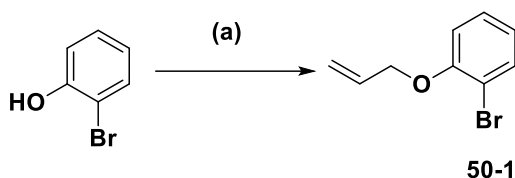


[00447] Una suspensión agitada del Compuesto 49-1 (0,9 g, 3,79 mmol) en dioxano (15 mL) fue purgada con argón y luego se agregaron KOAc (0,745 g, 7,59 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,44 g, 5,68 mmol) y complejo $PdCl_2(dppf)-DCM$ (0,154 g, 0,189 mmol). La reacción fue purgada adicionalmente durante 15 minutos más y luego fue calentada a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE y lavada con EtOAc (20 mL). La capa orgánica fue lavada con H_2O y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo para obtener 1,1 g del Compuesto 49 como un sólido. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,3, 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,41 – 5,81 (m, 1H), 4,35 – 4,05 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

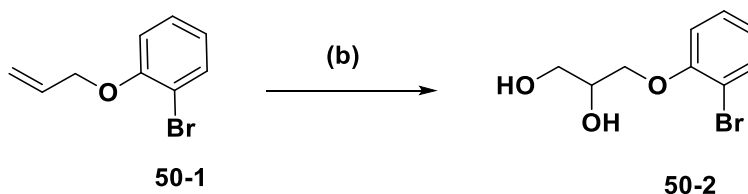
Ejemplo 50-0: 2-(2-(2,3-difluoropropoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



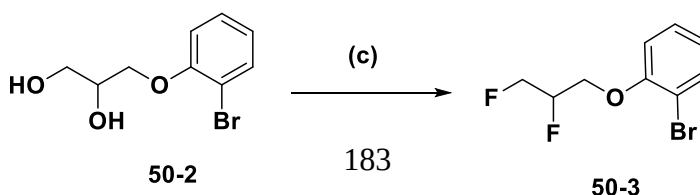
[00448] El Compuesto 50-0 fue preparado de la siguiente manera :



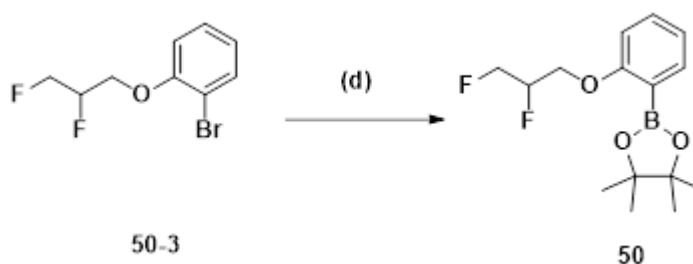
[00449] Se agregó bromuro de alilo (1,54 g, 12,70 mmol) a la solución de 2-bromo fenol (2 g, 11,56 mmol), K_2CO_3 (4,8 g, 34,68 mmol) y KI (574 mg, 3,46 mmol) en Acetona (30 mL). La reacción fue calentada a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-10% EtOAc/n-hexano para obtener 2,4 g del Compuesto 50-1 como un líquido incoloro. ^1H NMR (600 MHz, Cloroformo- d) δ 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,6, 1H), 6,15 – 5,97 (m, 1H), 5,49 (dt, J = 16,9, 1,9 Hz, 1H), 5,31 (m 1H), 4,62 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 2H).



[00450] A una solución del Compuesto 50-1 (2,4 g, 11,26 mmol) en THF:H $_2$ O (35 mL, 9:1), se agregaron NMO (4,0 g, 33,78 mmol) y OsO_4 (29 mg, 0,11 mmol) a 0 °C. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 80-100% EtOAc/n-hexano para obtener 2,5 g del Compuesto 50-2 como un sólido. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 4,19 – 4,08 (m, 3H), 3,92 – 3,81 (m, 2H), 2,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,26 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

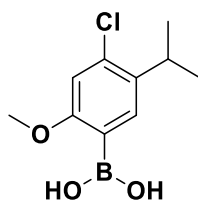


[00451] A una solución del Compuesto 50-2 (2,8 g, 11,33 mmol) en THF (40 mL), se agregó DAST (6 mL, 1,22 mmol) por goteo a -78°C . La reacción luego fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con hielo y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-10% EtOAc/n-hexano para obtener 1,3 g del Compuesto 50-3 como un líquido incoloro. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,36 – 7,15 (m, 1H), 7,05 – 6,70 (m, 2H), 5,24 – 4,92 (m, 1H), 4,90 – 4,72 (m, 2H), 4,39 – 4,22 (m, 2H).

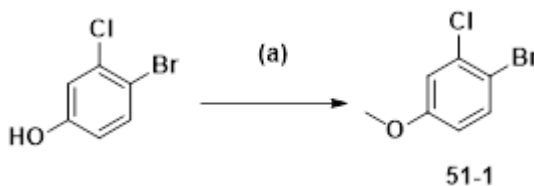


[00452] A una solución de KOAc (468 mg, 4,77 mmol) en DMSO (6 mL), se agregaron Compuesto 50-3 (400 mg, 1,59 mmol) y B_2Pin_2 (809 mg, 3,18 mmol). La reacción fue desgasificada con gas argón durante 10 minutos. Luego se agregó complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (65 mg, 0,08 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada in vacuo para obtener 350 mg del Compuesto 50. El compuesto crudo fue llevado directamente al siguiente paso sin purificación adicional.

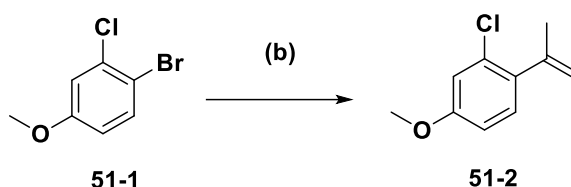
Ejemplo 51-0: ácido (4-cloro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico



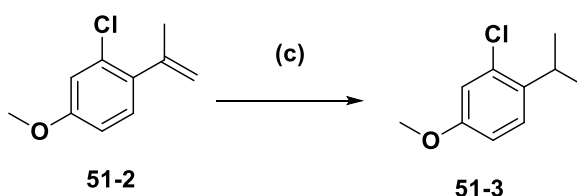
[00453] El Compuesto 51-0 fue preparado de la siguiente manera :



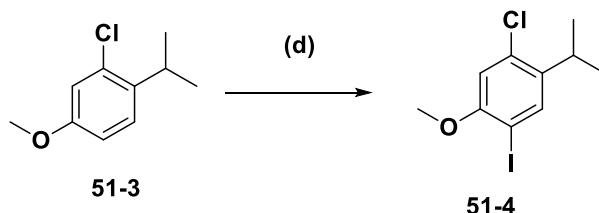
[00454] A la solución de 4-bromo-3-clorofenol (3 g, 1,05 mmol) en DMF (30 mL) se agregó K_2CO_3 (4 g, 28,98 mmol) a 0 °C. Luego de 10 minutos, se agregó yoduro de metilo (3,06 g, 21,73 mmol) por goteo y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 7 horas. Luego la mezcla de reacción fue diluida en H_2O y extraída dos veces con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas in vacuo para obtener 2,1 g del Compuesto 51-1 como un líquido marrón claro. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).



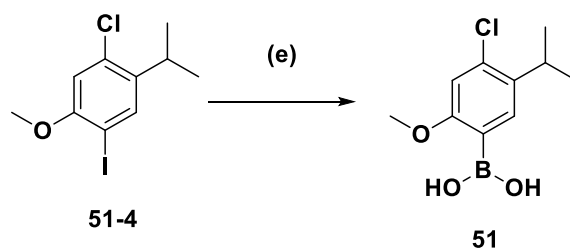
[00455] A una solución del Compuesto 51-1 (1,0 equiv.) en dioxano/ H_2O (4:1), se agregaron K_2CO_3 (3,0 equiv.), éster alilborónico (1,5 equiv.) y complejo $PdCl_2(dppf)$ -DCM (5 mol %). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , luego solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5/95 EtOAc/n-hexano para obtener 1,6 g del Compuesto 51-2 como un líquido incoloro. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,22 – 5,17 (m, 1H), 4,94 (dq, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,08 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 3H).



[00456] Una solución del Compuesto 51-2 (1,8 g, 9,85 mmol) y 10% Pd-C (100 mg) en EtOAc (30 mL) fue agitada bajo H_2 durante 7 horas. La mezcla de reacción fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE y concentrada in vacuo para obtener 1,6 g del Compuesto 51-3. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,78 – 3,77 (m, 3H), 3,33 (m, 1H), 1,23 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 0,7 Hz, 3H).

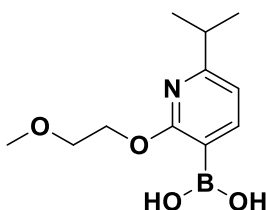


[00457] A una solución del Compuesto 51-3 (1,6 g, 8,66 mmol) en cloroformo (70 mL), se agregó Ag_2SO_4 (3,24 g, 13,05 mmol) a temperatura ambiente. Luego se agregó yodo (2,64 g, 13,03 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de CELITE. El filtrado fue extraído dos veces con EtOAc (100 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y evaporadas in vacuo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 10/90 EtOAc/n-hexano para obtener 1,03 g del Compuesto 51-4 como un líquido amarillo claro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

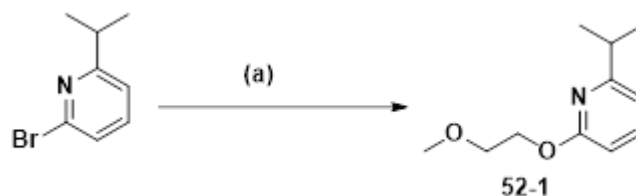


[00458] A una solución del Compuesto 51-4 (1,03 g, 3,34 mmol) en THF seco (15 mL) a -78°C , se agregó n-BuLi (1,67 mL, 2,5 M en hexano, 3,34 mmol) por goteo. Luego se agregó $\text{B}(\text{iPrO})_3$ (0,93 mL, 8,35 mmol) en THF (5 mL) por goteo a -78°C y lentamente se llevó a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas. La mezcla de reacción fue apagada con H_2O y extraída dos veces con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas in vacuo para obtener 350 mg del Compuesto 51 como un sólido. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,39 – 3,26 (m, 1H), 1,23 – 1,19 (m, 6H).

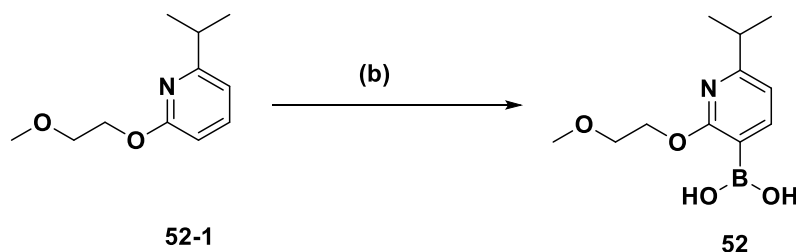
Ejemplo 52-0: ácido 6-isopropil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)borónico



El Compuesto 52-0 fue preparado de la siguiente manera:

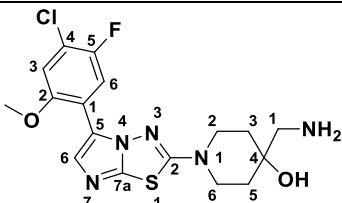
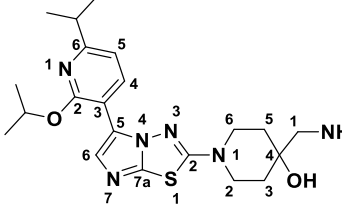
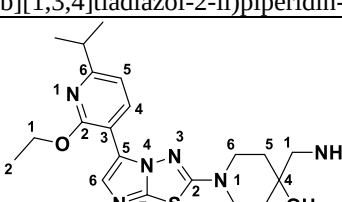
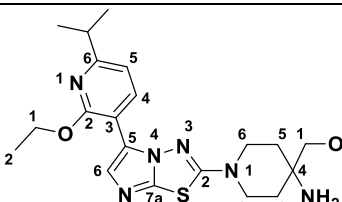
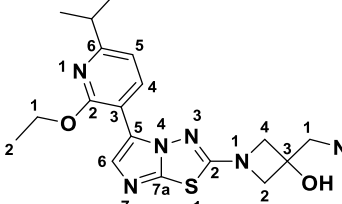


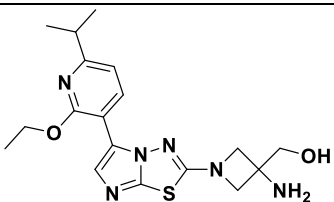
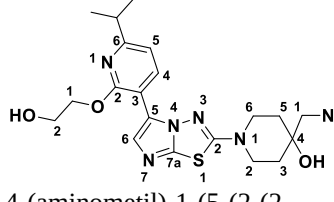
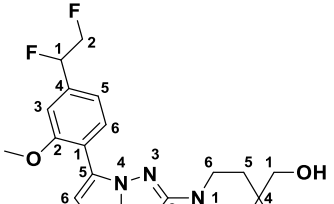
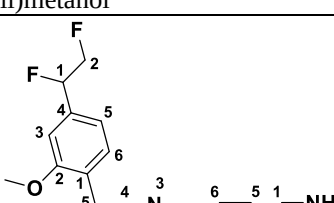
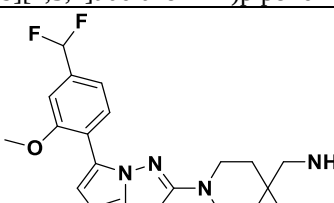
[00459] Una mezcla del dímero de cloruro de alilpaladio (9,09 mg, 0,025 mmol), RockPhos (34,9 mg, 0,075 mmol), y carbonato de cesio (2428 mg, 7,45 mmol) fue lavada con argón durante unos pocos minutos, luego se agregó PhMe anhidro (5 mL), seguido de 2-metoxietanol (0,8 mL, 10,15 mmol). La reacción fue calentada a 90 °C durante 3 minutos, luego se agregó 2-bromo-6-isopropilpiridina (0,71 mL, 4,97 mmol) y la reacción continuó a 90 °C durante 1 hora. La reacción resultante fue filtrada sobre una almohadilla de CELITE y concentrada in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (40 g) con un gradiente de corrida de 0 a 25% EtOAc/heptano para obtener 848 mg del Compuesto 52-1 como un aceite.

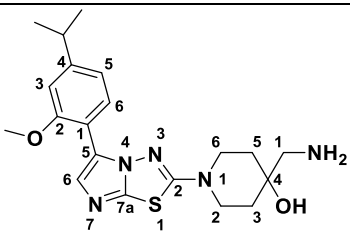
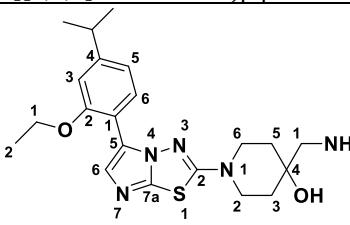
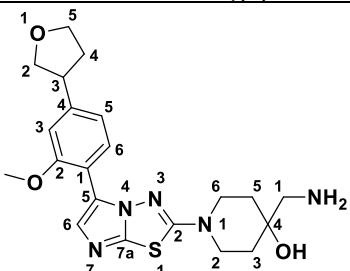
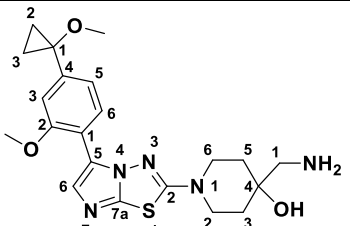
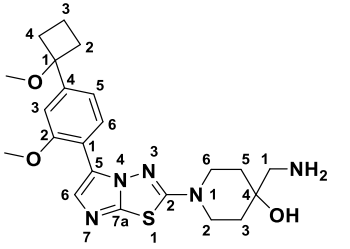


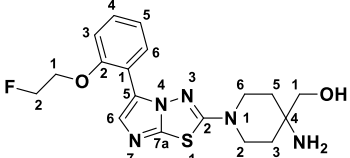
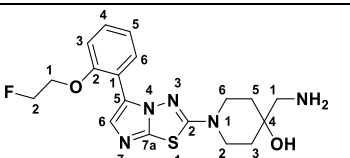
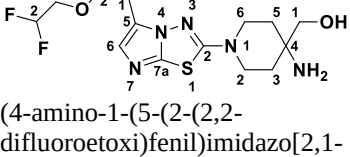
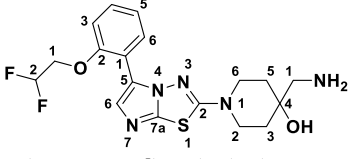
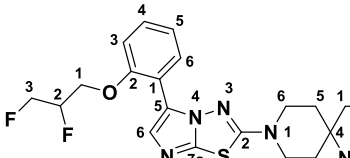
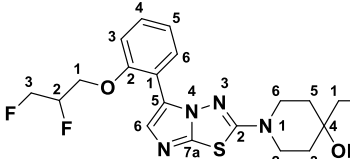
[00460] Una solución del Compuesto 52-1 (848 mg, 4,34 mmol) y TMEDA (0,8 mL, 5,30 mmol) en Et₂O anhidro (9 mL) fue colocada bajo una atmósfera de N₂, y enfriada a -78 °C. Luego se agregó n-BuLi (4 mL, 6,40 mmol) (1,6 M en hexano) por goteo durante unos pocos minutos. La reacción se volvió de color anaranjado, y se dejó entibiar a temperatura ambiente durante 30 minutos, volviéndose de color anaranjado-rojizo lentamente. La reacción fue nuevamente enfriada a -78 °C, y se agregó B(OⁱPr)₃ (3 mL, 12,92 mmol) por goteo durante unos pocos minutos. La reacción fue calentada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción fue apagada con 6 M de HCl, luego acidificada hasta aproximadamente pH 4 con 1 M de HCl. La mezcla bifásica resultante fue vigorosamente agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego fue extraída con EtOAc, las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal (columna de 80 g) con un gradiente de corrida de 0 a 25% (3:1 EtOAc/EtOH)/heptano para obtener 813 mg del Compuesto 52 como una goma amarilla. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,48 – 4,41 (m, 2H), 3,68 (ddd, J = 6,4, 4,2, 1,5 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 1,21 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 6H). LC-MS = 240,3 [M+H]⁺.

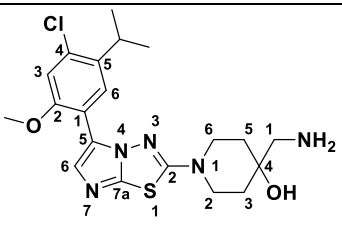
[00461] Los siguientes compuestos fueron preparados por la misma ruta usada para el Compuesto 4-0.

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
37-2	 4-(aminometil)-1-(5-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,35 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,34 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,05 – 3,00 (m, 2H), 1,95 – 1,90 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₁₉ ClFN ₅ O ₂ S 411,1 encontrado 412,1 [M + H] ⁺
38-2	 4-(aminometil)-1-(5-(2-isopropoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 3H), 7,64 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,76 – 3,65 (m, 2H), 3,49 (ddd, J = 13,6, 9,0, 5,4 Hz, 2H), 2,95 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,72 (q, J = 4,4 Hz, 4H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₃₀ N ₆ O ₂ S 430,2 encontrado 431,2 [M+H] ⁺
39-2	 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 7,65 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (dt, J = 13,2, 4,1 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J = 13,8, 8,9, 5,7 Hz, 2H), 2,95 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 2,86 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,72 (q, J = 4,4 Hz, 4H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₈ N ₆ O ₂ S 416,2 encontrado 417,2 [M+H] ⁺
39-3	 (4-amino-1-(5-(2-etoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,64 – 3,57 (m, 2H), 3,53 (td, J = 12,2, 3,3 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 2,94 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,40 (q, J = 6,1, 5,2 Hz, 5H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₈ N ₆ O ₂ S 416,2 encontrado 417,4 [M+H] ⁺
39-4	 3-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)azetidín-3-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,94 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₂ S 388,2, encontrado 389,2 [M+H] ⁺

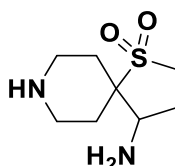
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
39-5	 (4-amino-1-(5-(4-(1,2-difluoroetil)-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,95 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₂ S 388,2, encontrado 389,2 [M+H] ⁺
40-2	 4-(aminometil)-1-(5-(2-(2-hidroxietoxi)-6-isopropilpiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 5,9, 4,2 Hz, 2H), 3,86 – 3,82 (m, 2H), 3,74 (dq, J = 13,0, 4,3 Hz, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,87 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 1,73 (q, J = 4,7 Hz, 4H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₈ N ₆ O ₃ S 432,2 encontrado 433,2 [M+H] ⁺
41-3	 (4-amino-1-(5-(4-(1,2-difluoroetil)-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 18,2, 4,7 Hz, 1H), 5,82 – 5,71 (m, 1H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,70 – 4,66 (m, 1H), 4,62 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66 (ddd, J = 13,5, 9,5, 3,7 Hz, 2H), 2,15 (dt, J = 13,9, 4,7 Hz, 2H), 2,01 (td, J = 9,4, 4,8 Hz, 2H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₂ S 423,2 encontrado 424,0 [M+H] ⁺
41-4	 4-(aminometil)-1-(5-(4-(1,2-difluoroetil)-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,75 – 5,55 (m, 1H), 4,71 (ddd, J = 47,5, 25,0, 4,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 13,4, 7,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,86 – 1,84 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₉ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₂ S 423,2 encontrado 424,1 [M+H] ⁺
42-4	 4-(aminometil)-1-(5-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 3,89 (dt, J = 12,9, 3,9, 3,9 Hz, 2H), 3,70 – 3,68 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 1,86 (dd, J = 7,9, 4,0 Hz, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₂ S 409,1 encontrado 410,0 [M+H] ⁺

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
43-3	 4-(aminometil)-1-(5-(4-isopropil-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 – 3,81 (m, 2H), 3,71 – 3,58 (m, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 3H), 1,89 – 1,78 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H);	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₂ S 401,2 encontrado 402,1 [M+H] ⁺
44-3	 4-(aminometil)-1-(5-(2-etoxi-4-isopropilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 2H), 4,19 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,66 – 3,54 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 4H), 1,49 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₂ S 415,2 encontrado 416,3 [M+H] ⁺
45-3	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 – 3,78 (m, 2H), 3,53 – 3,36 (m, 4H), 2,88 – 2,79 (m, 2H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 1,99 (dq, J = 12,1, 8,1, 1H), 1,80 – 1,61 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₃ S 429,2, encontrado 430,1 [M+H] ⁺
46-3	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(1-metoxiciclopropil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,50 (br s, 3H), 3,85 – 3,80 (m, 3H), 3,65 – 3,50 (m, 3H), 1,85 – 1,65 (m, 4H), 1,28 – 1,20 (m, 2H), 1,10 – 1,05 (m, 2H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₃ S 429,2 encontrado 430,4 [M+H] ⁺
47-3	 4-(aminometil)-1-(5-(2-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,50 (br s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,65 (dt, J = 13,0, 3,8 Hz, 2H), 3,51 – 3,38 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,39 (td, J = 10,9, 4,4 Hz, 2H), 2,30 (dt, J = 12,3, 9,3 Hz, 2H), 1,88 (ddt, J = 15,8, 9,5, 4,6 Hz, 1H), 1,70 – 1,48 (m, 5H).	MS m/z calculado para C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₃ S 443,2 encontrado 444,2 [M+H] ⁺

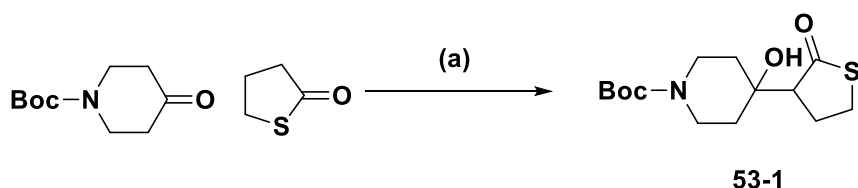
Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
48-2	 (4-amino-1-(5-(2-(2-fluoroetoxy)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,32 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,5, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,90 – 4,87 (m, 1H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,49 – 4,34 (m, 2H), 3,89 (dt, J = 13,8, 5,1Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66 (ddd, J = 13,7, 9,6, 3,8 Hz, 2H), 2,15 (dt, J = 14,1, 4,6Hz, 2H), 2,00 (ddd, J = 14,1, 9,6, 4,7 Hz, 2H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 391,2 encontrado 392,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
48-3	 4-(aminometil)-1-(5-(2-(2-fluoroetoxy)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,34 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 4,90 – 4,88 (m, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 2H), 3,73 – 3,61 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 391,2 encontrado 392,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
49-2	 (4-amino-1-(5-(2-(2,2-difluoroetoxy)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,29 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,9, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,12 (m, 2H), 6,29 (tt, J = 54,5, 3,4 Hz, 2H), 4,43 (td, J = 14,3, 3,3 Hz, 2H), 3,87 (dt, J = 13,8, 5,1Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,64 (ddd, J = 13,8, 9,7, 3,9 Hz, 2H), 2,23 – 2,08 (m, 2H), 2,05 – 1,85 (m, 2H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 409,1 encontrado 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
49-3	 4-(aminometil)-1-(5-(2-(2,2-difluoroetoxy)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,34 – 8,23 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,8, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 2H), 6,29 (tt, J = 54,6, 3,4 Hz, 1H), 4,43 (td, J = 14,2, 3,4 Hz, 2H), 3,94 – 3,79 (m, 2H), 3,76 – 3,55 (m, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 409,1 encontrado 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
50-4	 (4-amino-1-(5-(2-(2,3-difluoropropoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,23 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 4,86 – 4,58 (m, 3H), 4,55 – 4,32 (m, 3H), 3,94 – 3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (ddd, J = 13,7, 9,7, 3,8 Hz, 2H), 2,21 – 2,08 (m, 2H), 1,99 (ddd, J = 14,1, 9,7, 4,7 Hz, 2H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 423,2 encontrado 424,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$
50-5	 4-(aminometil)-1-(5-(2-(2,3-difluoropropoxi)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,22 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 4,77 – 4,56 (m, 2H), 4,52 – 4,29 (m, 3H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,88 – 1,77 (m, 4H).	MS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 423,2 encontrado 424,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
51-5	 4-(aminometil)-1-(5-(4-cloro-5-isopropil-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-4-ol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,46 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 – 3,85 (m, 2H), 3,76 – 3,65 (m, 2H), 3,44 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 4H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H)	MS m/z calculado para C ₂₀ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ S 435,2 encontrado 436,2 [M+H] ⁺

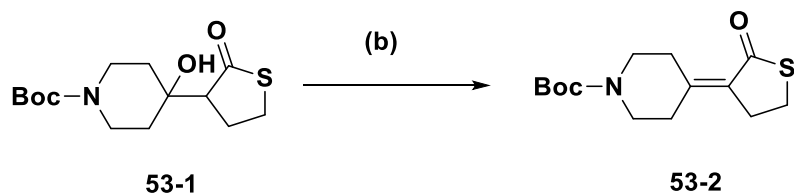
Compuesto 53-0: *terc-butil 4-amino-1-tia-8-azaespiro[4,5]decano-8-carboxilato 1,1-dióxido*



[00462] El Compuesto 53-0 fue preparado de la siguiente manera:



[00463] A una suspensión de dihidrotiofen-2(3H)-ona (0,123 g, 1,20 mmol) en THF (3 mL), se agregó LiHMDS (1,2 mL, 1,23 mmol) a -78 °C y fue agitada durante 1 hora. Luego se agregó *terc*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (0,200. g, 1,0 mmol) en THF (3 mL) a la mezcla de reacción a -78 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH₄Cl y extraída con EtOAc (20 mL). La capa orgánica fue lavada con solución salina y secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 30-40 % EtOAc/n-hexano para obtener 0,155 g del Compuesto 53-1 como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,92 (br s, 2H), 3,75 – 3,59 (m, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,65 (s, 9H). LC-MS = 202,10 [M+H]⁺ (De-Boc), tiempo de retención = 1,48 minutos.

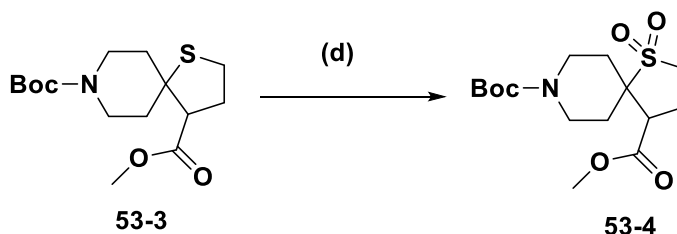


[00464] A una suspensión del Compuesto 53-1 (0,150 g, 0,497 mmol) en DCM (5 mL), se agregaron Et₃N (0,69 mL, 4,97 mmol) y MsCl (0,077 mL, 0,995 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y fue agitada durante 18 horas. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NaHCO₃ y extraída con DCM (10 mL). La capa orgánica fue

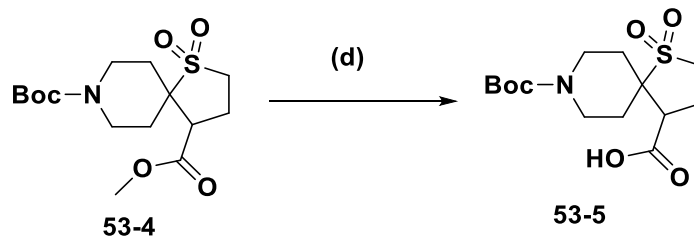
lavada con solución salina y secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 30-40% EtOAc/n-hexano para obtener 0,080 g del Compuesto 53-2 como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,54 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 4H), 2,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H). LC-MS = 284,05 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,64 minutos.



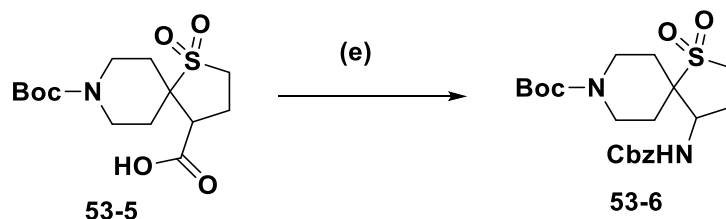
[00465] A una suspensión del Compuesto 53-2 (0,3 g, 1,06 mmol) en MeOH (3 mL), se agregó Et₃N (0,297 mL, 2,12 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C durante 32 horas. La reacción fue concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5-10 % EtOAc/n-hexano para obtener 0,56 g del Compuesto 53-3 como un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,13 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,94 – 2,84 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 10,8, 6,2 Hz, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,68 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 1,46 (s, 10H).



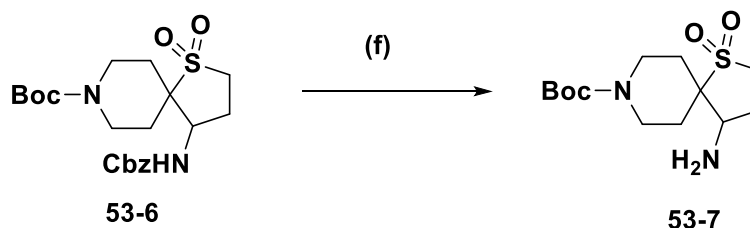
[00466] A una suspensión del Compuesto 53-3 (0,050 g, 0,158 mmol) en DCM (3 mL), se agregó mCPBA (0,070 g, 0,317 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue apagada con NaHCO₃ saturado y Na₂SO₃ acuoso y extraída dos veces con DCM (10 mL). La capa orgánica fue lavada con solución salina y secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 50-70% EtOAc/n-hexano para obtener 0,034 g del Compuesto 53-4 como un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,94 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,35 (ddd, J = 13,4, 9,4, 4,0 Hz, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,09 (dt, J = 13,4, 9,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 2,45 (ddt, J = 14,0, 11,2, 9,3 Hz, 1H), 2,24 (dddd, J = 14,0, 8,8, 6,3, 4,0 Hz, 2H), 2,15 – 2,02 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).



[00467] A una suspensión de Compuesto 53-4 (0,56 g, 1,61 mmol) en THF:H₂O (6 mL, 1:1), se agregó LiOH·H₂O (0,135 g, 3,22 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue acidificada con ácido cítrico saturado a pH = 4 y extraída dos veces con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina y secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo para obtener 0,4 g del Compuesto 53-5 como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,52 – 3,34 (m, 2H), 3,25 – 3,08 (m, 2H), 2,94 (dd, J = 10,4, 7,1 Hz, 1H), 2,22 – 2,16 (m, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 4H), 1,57 (ddd, J = 15,0, 11,2, 4,9 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

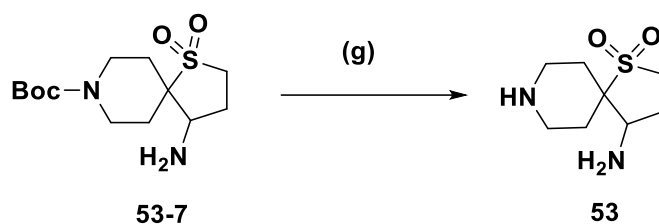


[00468] A una solución del Compuesto 53-5 (0,5 g, 1,49 mmol) en PhMe (30 mL) y Et₃N (0,313 mL, 2,24 mmol), se agregó difenil fosforil azida (0,619 g, 2,24 mmol) por goteo a temperatura ambiente. Luego la reacción fue calentada a 110 °C durante 1,5 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó BnOH (0,486 g, 4,49 mmol) por goteo y se agitó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción fue apagada mediante Na₂CO₃ saturado y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 40-70% EtOAc/n-hexano para obtener 0,350 g del Compuesto 53-6 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 – 7,29 (m, 5H), 5,11 (ABq, J = 12,0 Hz, 2H), 3,71 (brs, 1H), 3,56 (brs, 2H), 3,26 – 3,10 (m, 2H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,68 – 1,64 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).



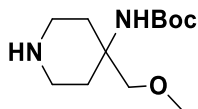
[00469] A una solución del Compuesto 53-6 (350 mg, 0,79 mmol) en THF (30,0 mL), se agregó Pd-C al 10% (70 mg) bajo H₂. La reacción fue agitada durante 10 horas. La mezcla de reacción fue

filtrada sobre una almohadilla de CELITE y concentrada in vacuo para obtener 250 mg del Compuesto 53-7. LC-MS = 249 M-tBu+H]⁺, tiempo de retención = 1,27 minutos;

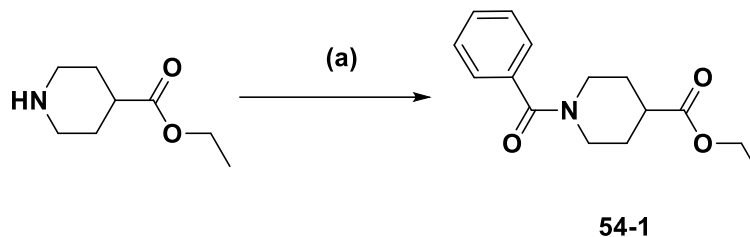


[00470] A una solución del Compuesto 53-7 en dioxano, se agregaron 4 M de HCl en dioxano por goteo a 0 °C durante 5 minutos. Luego se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción fue concentrada in vacuo para obtener 30 mg del Compuesto 53. LC-MS = 205,10 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,10 minutos.

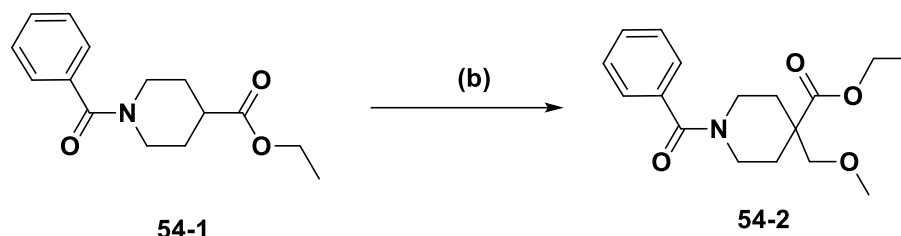
Compuesto 54-0: terc-butil (4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato



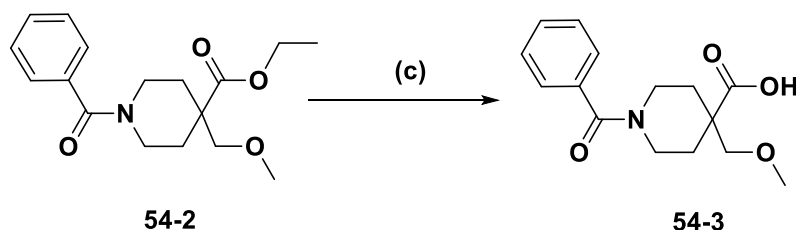
[00471] El Compuesto 54-0 fue preparado de la siguiente manera:



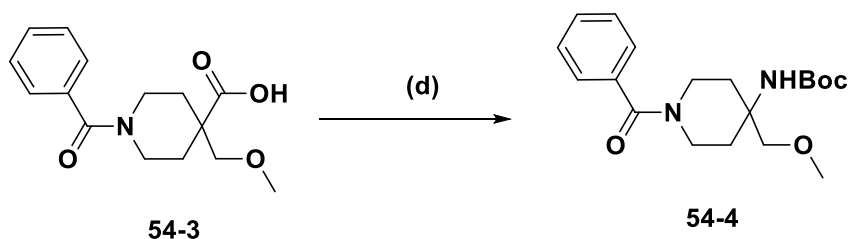
[00472] A una solución de etil piperidina-4-carboxilato (10,0 g, 63,61 mmol) en DCM (100 mL), se agregó TEA (19,3 g 190,84 mmol) a 0 °C. Luego de 15 minutos, se agregó cloruro de benzoilo (9,84 g, 69,97 mmol) por goteo a 0 °C. Luego se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 2 N HCl, seguido de solución salina y secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas in vacuo para obtener 13,0 g del Compuesto 54-1. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 – 7,33 (m, 5H), 4,53 (s, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,57 (tt, J = 10,7, 4,0 Hz, 1H), 2,12 – 1,55 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS = 262,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,83 minutos.



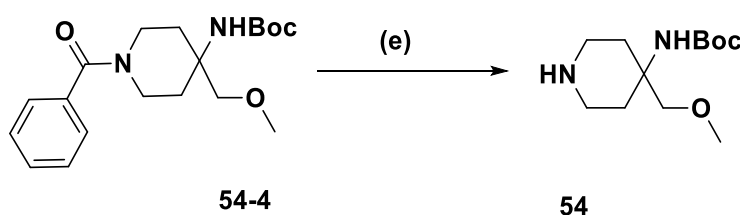
[00473] A una solución de diisopropil amina (2,50 g, 24,491 mmol) en THF (20 mL) a -78°C , se agregó n-BuLi (2,5 M en n-hexano-9,20 mL, 22,960 mmol) por goteo, la reacción se dejó alcanzar 0°C durante 10 minutos. Luego la reacción fue enfriada a -78°C y se agregó el Compuesto 54-1 (4 g, 15,307 mmol) en THF (10 mL) por goteo. Luego de 1 hora a -78°C , se agregó bromo(metoxi)metano (2,50 g, 19,899 mmol) por goteo a -78°C y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con NH_4Cl saturado en H_2O y extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 30-40 % EtOAc/n-hexano para obtener 3,50 g del Compuesto 54-2 como una masa pegajosa incolora. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46 – 7,33 (m, 5H), 4,53 (s, 1H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,57 (tt, $J = 10,7, 4,0$ Hz, 1H), 2,12 – 1,55 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). LC-MS = 306,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,49 minutos.



[00474] A una solución del Compuesto 54-2 (3,50 g, 11,462 mmol) en EtOH (35 mL), se agregó NaOH (687 mg, 17,192 mmol) en H_2O (2,8 mL) a temperatura ambiente y fue agitada durante 8 horas a 50°C , luego fue agitada durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue acidificada con KHSO_4 y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas in vacuo para obtener 3,0 g del Compuesto 54-3 como una masa pegajosa blanca. LC-MS = 278,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,37 minutos.

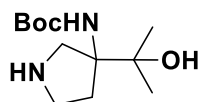


[00475] A una solución del Compuesto 54-3 (1,0 g, 3,61 mmol) y Et₃N (1,09 g, 10,830 mmol) en PhMe (10 mL), se agregó difenil fosforil azida (1,19 g, 4,332 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La reacción fue agitada durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua, solución saturada de Na₂CO₃ y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo. El residuo resultante fue absorbido en THF (10 mL) y se agregó KO^tBu (810 mg, 7,220 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue apagada mediante una solución saturada de NH₄Cl y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El material crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 30-40% EtOAc/n-hexano para obtener 600 mg del Compuesto 54-4 como un producto pegajoso incoloro. LC-MS = 349,15 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,50 minutos.

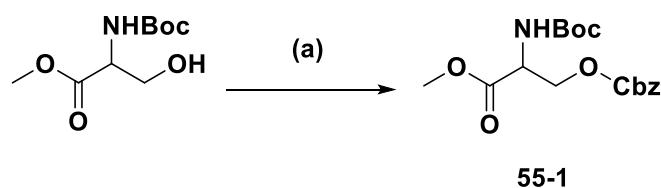


[00476] A una solución del Compuesto 54-4 (350 mg, 1,004 mmol) en EtOH (4,5 mL), se agregó NaOH (241 mg, 6,026 mmol) en H₂O (1 mL) a temperatura ambiente y fue agitada durante 16 horas a 90 °C. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo. El residuo resultante fue diluido con EtOAc y lavado con agua, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado in vacuo para obtener 250 mg del Compuesto 54 como un producto pegajoso incoloro. LC-MS = 245,20 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,23 minutos.

Compuesto 55-0: terc-butil (3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato

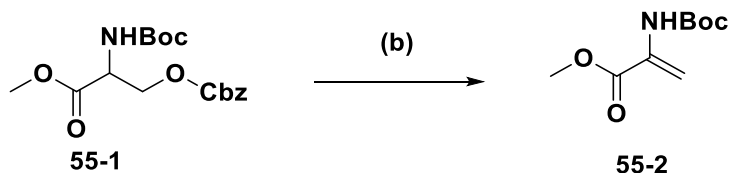


[00477] El Compuesto 55-0 fue preparado de la siguiente manera:

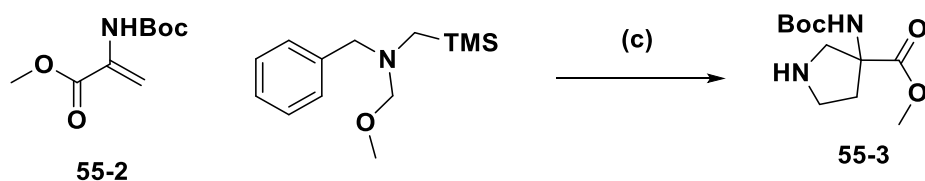


[00478] A una solución de Metil (terc-butoxicarbonil)serinato (10,00 g, 45,639 mmol) en DCM (100 mL), se agregaron piridina (4,43 mL, 57,222 mmol) y Cbz-Cl (50% en PhMe, 14,22 mL, 50,203 mmol) lentamente durante un período de 30 minutos a -50 °C. La reacción luego fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (100

mL) y con una solución de ácido cítrico al 20% (500 mL). La capa acuosa fue extraída dos veces con DCM (500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución al 5% de NaHCO₃ y solución salina (200 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El producto fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 20 % EtOAc/n-hexano para obtener 12,50 g del Compuesto 55-1 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, J = 5,1 Hz, 5H), 5,38 – 5,25 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,63 – 4,48 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 10,8, 3,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). LC-MS = 254,1 [M-100]⁺ (De-Boc), tiempo de retención = 1,31 minutos.

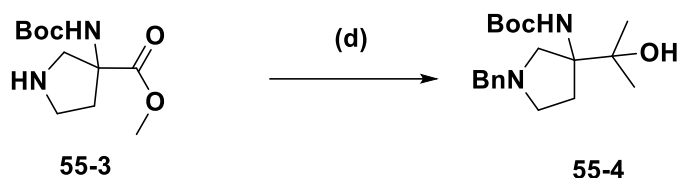


[00479] A una solución del Compuesto 55-1 (6,00 g, 16,989 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 mL), se agregó K₂CO₃ (4,695 g, 33,979 mmol) lentamente durante un período de 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción luego fue agitada a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H₂O (500 mL) y extraída dos veces con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (300 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El producto fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 10 % EtOAc/hexano para obtener 3,00 g del Compuesto 55-2 como un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). LC-MS = 102,1 [M-100]⁺ (De-Boc), tiempo de retención = 1,28 minutos.

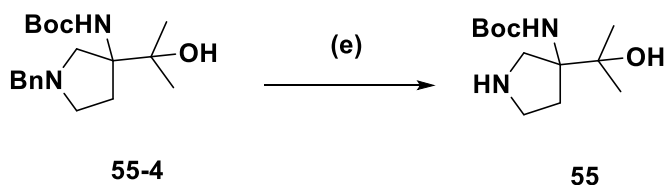


[00480] A una solución del Compuesto 55-2 (3,7 g, 18,398 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (4,36 g, 18,398 mmol) en DCM (30 mL), se agregó TFA (0,1 mL) lentamente durante un período de 5 minutos a 0 °C. Luego la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H₂O (50 mL) y extraída dos veces con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO₃ acuoso y solución salina (50 mL), la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada in vacuo. El producto fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 20 % EtOAc/n-hexano para obtener 1,90 g del Compuesto 55-3 como un líquido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,27 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (q, J = 13,0 Hz, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,81 (d, J

= 10,3 Hz, 1H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,08 – 1,93 (m, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,42 (s, 9H). LC-MS = 335,2 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,04 minutos.

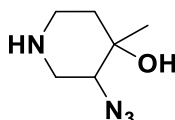


[00481] A una solución del Compuesto 55-3 (1,9 g, 5,685 mmol) en THF anhidro (25 mL), se agregó una solución de 3 M de MeMgBr en Et₂O (9,475 mL, 28,426 mmol) lentamente durante un período de 5 minutos a 0 °C. Luego la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue apagada con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL), diluida con H₂O (60 mL) y extraída dos veces con EtOAc (30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL), secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas in vacuo. El producto fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 1-2% MeOH/DCM para obtener 900 mg del Compuesto 55-4 como un líquido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,12 (m, 5H), 4,85 (s, 1H), 3,67 – 3,51 (m, 2H), 2,90 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,77 – 2,58 (m, 2H), 2,55 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). LC-MS = 335,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,08 minutos.

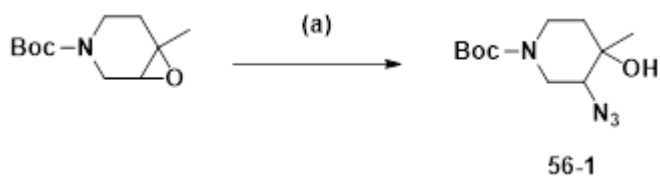


[00482] A una solución del Compuesto 55-4 (900 g, 2,692 mmol) en MeOH (20 mL), se agregó Pd/C al 10%, 50% de humedad (1,432 g, 13,463 mmol) lentamente a 30 °C. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora bajo H₂ (60 psi). La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de CELITE. El filtrado fue concentrado in vacuo para obtener 640 mg del Compuesto 55 como un líquido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,92 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,99 – 2,77 (m, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,02 – 1,80 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,16 – 0,99 (m, 6H). LC-MS = 245,1 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,00 minutos.

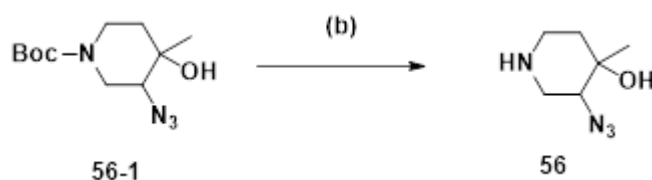
Compuesto 56-0: 3-azido-4-metilpiperidin-4-ol



[00483] El Compuesto 56-0 fue preparado de la siguiente manera :

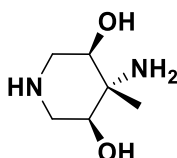


[00484] Una solución de terc-butil 6-metil-7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato (500 mg, 2,344 mmol) en MeOH (10 mL) y H₂O (2 mL) fue tratada con NaN₃ (762 mg, 11,72 mmol) y NH₄Cl (251 mg, 4,69 mmol). La reacción fue calentada a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y diluida con DCM, filtrada por un separador de fases y concentrada in vacuo para obtener 544 mg de un aceite del Compuesto 56-1.

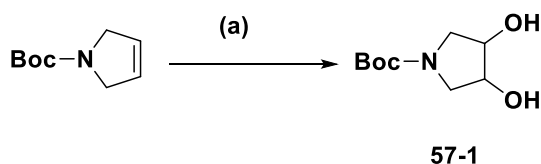


[00485] Una mezcla del Compuesto 56-1 (200 mg, 0,780 mmol) en HCl en dioxano (1 mL, 4,00 mmol) fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue secada bajo corriente de N₂ para obtener 204,8 mg del Compuesto 56.

Compuesto 57-0: (3R,4r,5S)-4-amino-4-metilpiperidina-3,5-diol

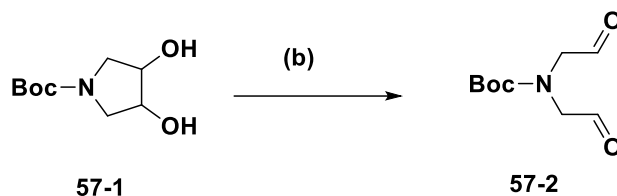


[00486] El Compuesto 57-0 fue preparado de la siguiente manera:

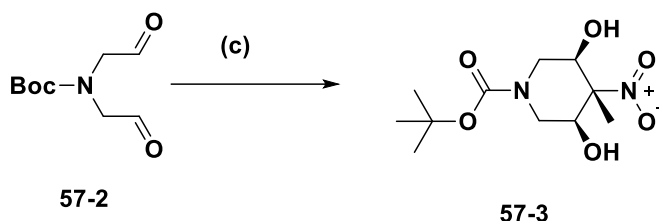


[00487] Una solución de terc-butil 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (5 g, 29,5 mmol) en THF (110 mL) fue enfriada a 0 °C y se agregaron NMO (3,46 g, 29,5 mmol) y óxido de osmio (VIII) (4,64 mL, 0,591 mmol) (solución al 4% en agua). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo N₂ durante 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo y el residuo resultante fue diluido con sulfito de sodio al 5% acuoso (100 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas in

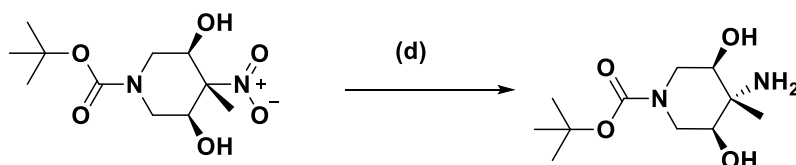
vacuo. El crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 20-100% EtOAc/heptano para obtener 4,31 g del Compuesto 57-1 como un aceite.



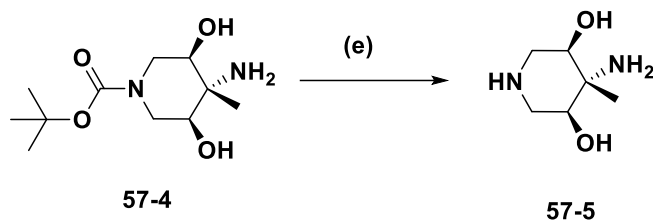
[00488] Una solución del Compuesto 57-1 (4,31 g, 21,21 mmol) en THF (35,4 mL) fue enfriada a 0 °C y se agregó una solución consistente en NaIO₄ (4,54 g, 21,21 mmol) en H₂O (26,4 mL) por goteo a 0 °C. La suspensión blanca resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue filtrada y lavada con THF (40 mL). El filtrado fue concentrado in vacuo para obtener 4,27 g del Compuesto 57-2 como una solución incolora.



[00489] Una solución del Compuesto 57-2 (4,27 g, 21,22 mmol) y nitroetano (1,517 mL, 21,22 mmol) en MeOH (7,66 mL) fue enfriada a 0 °C y se agregó una solución consistente en Na₂CO₃ (2,249 g, 21,22 mmol) en H₂O (26,3 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego fue apagada con NH₄Cl saturado. El pH se fijó en 4 con 1 N de HCl. Esta mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NH₄Cl saturado, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 5-50 % EtOAc/heptano para obtener 1,74 g del Compuesto 57-3.

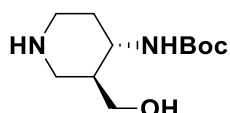


[00490] A una solución del Compuesto 57-3 (300 mg, 1,086 mmol) y Zn (1136 mg, 17,37 mmol) en MeOH (4 mL), se agregó ácido acético (0,622 mL, 10,86 mmol) por goteo. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días y luego fue filtrada por una almohadilla de CELITE. La solución resultante fue concentrada in vacuo. El crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de 0-100% EtOAc/heptanos y luego 0-20% MeOH/DCM para obtener 74 mg del Compuesto 57-4. LC-MS = 247,4 [M+H]⁺.

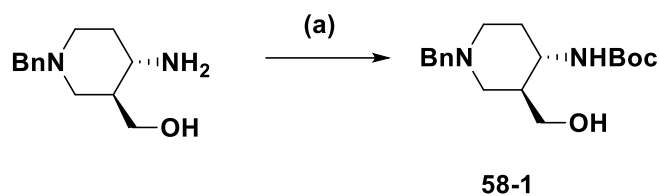


[00491] Una mezcla del Compuesto 57-4 (74 mg, 0,300 mmol) y HCl en dioxano (1 mL, 4,00 mmol) fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue secada bajo corriente de N₂ para obtener 62 mg del Compuesto 57.

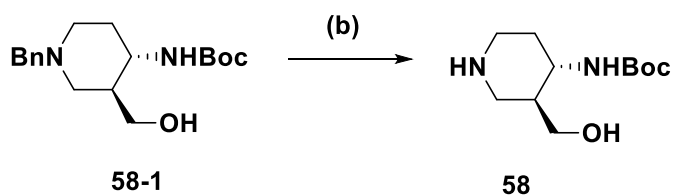
Compuesto 58-0: terc-butil ((3S,4S)-3-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato



[00492] El Compuesto 58-0 fue preparado de la siguiente manera:

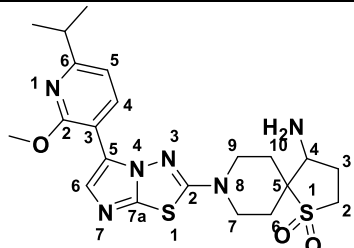
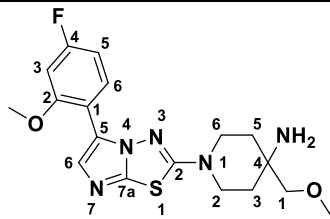
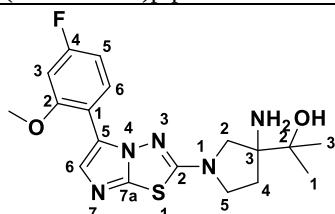
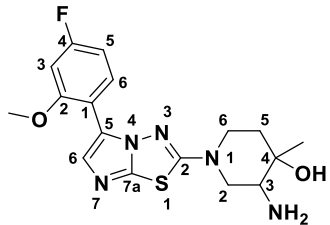


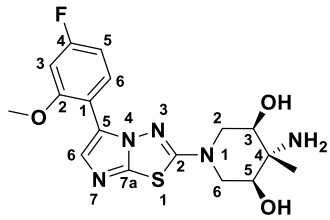
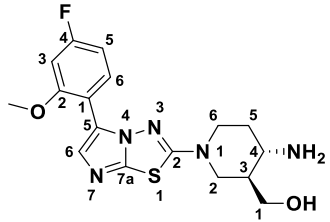
[00493] A una mezcla de ((3S,4S)-4-aminopiperidin-3-il)metanol (2,8 g, 12,71 mmol) en THF (20 mL) y H₂O (20 mL), se agregó Boc₂O (11,1 g, 50,83 mmol). Luego la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada para eliminar el THF. La mezcla fue lavada con agua y extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase normal con un gradiente de corrida de éter de petróleo:EtOAc 5:1 a 1:3 para obtener 2,1 g del Compuesto 58-1 como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 – 7,18 (m, 5H), 6,75 (brd, J = 8,8 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 3,18 – 2,92 (m, 3H), 2,80 -2,63 (m, 1H), 1,96 -1,82 (m, 1H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,59 – 1,51 (m, 1H), 1,44 (dd, J = 3,6, 11,9 Hz, 1H), 1,39 -1,29 (m, 9H).



[00494] A una solución del Compuesto 58-1 (2,1 g, 6,55 mmol) en MeOH (60 mL), se agregó Pd/C (700 mg, 10%) bajo H₂. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo H₂ durante 2 horas. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de fase inversa para obtener 924,7 mg del Compuesto 58 como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 3,59 (brd, J = 9,9 Hz, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,32 (brs, 2H), 3,19 (brd, J = 10,1 Hz, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,60 (brt, J = 11,9 Hz, 1H), 2,48 (brt, J = 12,0 Hz, 1H), 1,87 (brd, J = 11,7 Hz, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 12H).

[00495] Los siguientes compuestos fueron preparados por la misma ruta usada para el Compuesto 4:

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
53-8	 4-amino-8-(5-(6-isopropil-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-1-tia-8-azaespiro[4,5]decano 1,1-dióxido	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,91 – 3,75 (m, 3H), 3,66 (ddd, J = 13,9, 12,0, 3,1 Hz, 1H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 3,16 (dt, J = 13,6, 8,7 Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 2,26 (dd, J = 14,3, 2,1 Hz, 1H), 2,19 – 1,85 (m, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₃ S ₂ 476,2 encontrado 477,2 [M+H] ⁺
54-5	 1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-amina	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8,29 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,64 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,22 – 1,94 (m, 4H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 391,2 encontrado 392,2 [M+H] ⁺
55-5	 2-(3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)propan-2-ol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 – 8,31 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,56 (m, 2H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,24 – 2,06 (m, 1H), 1,28 (s, 6H).	MS m/z calculado para C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₂ S 391,2 encontrado 392,2 [M+H] ⁺
56-2		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 – 3,75 (m, 1H), 3,75 – 3,68 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 12,4, 10,3 Hz, 2H), 1,90 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,83 (dt, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,30 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺

Ejemplo/ Número de Compuesto	Estructura	NMR	LC-MS
	3-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol		
57-4	 (3R,4r,5S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-metilpiperidina-3,5-diol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (d, J = 9,5 Hz, 4H), 3,19 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 1,21 (s, 3H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₃ S 393,1 encontrado 394,1 [M+H] ⁺
58-2	 ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)piperidin-3-il)metanol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,30 – 8,10 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 5H), 3,60 (ddt, J = 16,8, 11,3, 5,6 Hz, 2H), 3,36 – 3,22 (m, 2H), 3,12 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,94 (td, J = 10,1, 4,9 Hz, 1H), 1,76 – 1,64 (m, 1H).	MS m/z calculado para C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂ S 377,1 encontrado 378,3 [M+H] ⁺

Ensayos

[00496] Los compuestos de la invención pueden ensayarse para medir su capacidad para inhibir la proliferación de parasitemia en glóbulos rojos infectados. La proliferación se cuantifica mediante la adición de colorante SYBR Green I (INVITROGEN)[®] que tiene una alta afinidad por el ADN bicatenario.

[00497] El siguiente ensayo ilustra la invención sin limitar en modo alguno su alcance. Este ensayo de proliferación de parásitos mide el aumento en el contenido de ADN del parásito utilizando un colorante intercalante de ADN, SYBR Green[®].

[00498] La cepa 3D7 *P. falciparum* se cultiva en medio de cultivo completo hasta que la parasitemia alcance del 3% al 8% con eritrocitos humanos O +. Se distribuyen 20 µl de medio de selección en placas de ensayo de 384 pocillos. Luego se transfieren 50 nl de compuestos de la invención (en DMSO), incluidos los controles antimaláricos (mefloquina, pirimetamina y artemisinina), a las placas de ensayo, así como DMSO solo para que sirva como control negativo de la inhibición. Luego se distribuyen 30 µl de una suspensión de eritrocitos infectados con 3D7 *P. falciparum* en medio de selección en las placas de ensayo de manera que el hematocrito final sea de 2,5% con una parasitemia final de 0,3%. Las placas se colocan en una incubadora a 37 °C durante 72 horas en un ambiente bajo en oxígeno que contiene una mezcla de gases compuesta por 93% N₂, 4% CO₂, y 3% O₂. Se distribuyen en las placas 10 µl de tampón de lisis (saponina, tritón-

X, EDTA) conteniendo una solución 10X de SYBR Green I® en medio RPMI. Las placas se tapan y mantienen a temperatura ambiente durante la noche para la lisis de los glóbulos rojos infectados. La intensidad de la fluorescencia se mide (excitación 425 nm, emisión 530 nm) usando el sistema Envision™ (Perkin Elmer). El porcentaje de inhibición de 50%, EC₅₀, se calcula para cada compuesto.

[00499] La actividad biológica en ciertos ejemplos se representa en la tabla que sigue, en donde:
+ >EC₅₀ 0,1 µM; EC₅₀ 0,1 µM > ++ >EC₅₀ 0,01 µM; +++ <EC₅₀ 0,01 µM.

DATOS DEL ENSAYO CON PLASMODIUM FALCIPARUM 3D7 DE LA MALARIA:

Compuesto/Ejemplo Número	Pf3D7 (EC ₅₀ µM)
4-102	++
4-101	++
4-100	+++
4-99	++
4-98	++
4-97	++
4-96	+
4-95	++
4-94	+++
4-93	+++
4-92	++
4-91	++
4-90	++
4-89	++
4-89	++
4-88	++
4-87	+++
4-86	+
4-85	++
4-84	++
4-83	++
4-82	++
4-81	++
4-80	++
4-79	++
4-78	++
4-77	++
4-76	++
4-75	++
4-74	++
4-73	++
4-72	++
4-71	+++
4-70	+
4-69	++
4-68	++

Compuesto/Ejemplo Número	Pf3D7 (EC ₅₀ μM)
4-67	++
4-66	++
4-65	++
4-64	++
4-63	+++
4-62	++
4-61	++
4-60	+++
4-59	++
4-58	++
4-57	++
4-56	+++
4-55	++
4-54	++
4-53	++
4-52	++
4-51	++
4-50	++
4-49	++
4-48	++
4-47	++
4-46	++
4-45	++
4-44	++
4-43	++
4-42	++
4-41	+++
4-40	++
4-39	++
4-38	++
4-37	++
4-36	++
4-35	++
4-34	++
4-33	++
4-32	++
4-31	++
4-30	+++
4-29	++
4-28	++
4-27	++
4-26	++
4-25	++
4-24	++
4-23	++
4-22	++
4-21	+++
4-20	++
4-19	++

Compuesto/Ejemplo Número	Pf3D7 (EC ₅₀ μM)
4-18	++
4-17	++
4-16	++
4-15	++
4-14	++
4-13	++
4-12	++
4-11	++
4-10	++
4-9	++
4-8	+++
4-7	++
4-6	++
4-5	++
4-4	++
4-3	++
4-2	++
4-0	+++
5-4	++
5-3	++
5-2	++
5-0	++
6-6	++
6-5	+++
6-0	++
7-6	++
7-5	++
7-4	++
7-3	++
7-2	++
7-0	++
8-0	+
9-0	++
10-0	++
11-0	++
12-4	++
12-3	++
12-0	++
13-0	++
14-0	++
15-2	++
15-0	++
16-0	++
17-0	++
18-8	++
18-7	++
18-6	+++
18-0	++
19-15	++

Compuesto/Ejemplo Número	Pf3D7 (EC ₅₀ μM)
19-14	++
19-13	++
19-12	++
19-11	+++
19-10	+++
19-9	++
19-0	++
20-3	++
20-0	++
21-0	++
22-0	++
23-0	++
24-0	+
25-0	++
26-0	++
27-0	++
28-0	++
29-0	++
30-22	++
30-21	+++
30-20	+++
30-19	+++
30-18	+++
30-17	+++
30-16	+++
30-0	+++
31-10	+++
31-9	+++
31-8	++
31-0	++
32-13	+++
32-0	+++
33-0	+++
34-0	+++
35-6	++
35-5	+++
35-0	+++
36-0	+++
37-2	+++
38-2	+++
39-5	++
39-4	++
39-3	+++
39-2	+++
40-2	+
41-4	++
41-3	++
42-4	++
43-3	++

Compuesto/Ejemplo Número	Pf3D7 (EC ₅₀ μ M)
44-3	++
45-3	++
46-3	++
47-3	++
48-3	++
48-2	++
49-3	++
49-2	++
50-5	++
50-4	++
51-5	++
53-8	+
54-5	++
55-5	++
56-2	++
57-4	+
58-2	++

Ensayo de selectividad biológica con quinasa

[00500] Los compuestos fueron seleccionados frente a quinasas humanas usando KINOMESCAN (DiscoverX) (Fabian, M.A. et al. Nat. Biotechnol. 23, 329-336 (2005); Karaman, M.W. et al. Nat. Biotechnol. 26, 127-132 (2008); Carter, T.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102, 11011-11016 (2005)). Para la mayoría de los ensayos, se prepararon cepas de fago T7 marcadas con quinasa en un huésped de E. coli derivado de la cepa BL21. Se cultivó E. coli hasta la fase logarítmica y se infectó con el fago T7 y se incubó con agitación a 32°C hasta la lisis. Los lisados se centrifugaron y filtraron para eliminar los restos celulares. Las quinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección por qPCR. Se trataron perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos de molécula pequeña biotinilados durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para ensayos con quinasas. Las perlas unidas se bloquearon con un exceso de tampón de bloqueo de biotina y se lavaron con (SeaBlock (Pierce), BSA al 1%, Tween 20 al 0,05%, DTT 1 mM) para eliminar el ligando no unido y reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se montaron combinando las quinasas, perlas de afinidad unidas y compuestos de prueba en tampón de unión 1x (SeaBlock al 20%, PBS 0,17x, Tween 20 al 0,05%, DTT 6 mM). Los compuestos de prueba se prepararon como 111X soluciones madre en DMSO al 100%. Las Kds se determinaron utilizando una serie de diluciones de compuesto de 11 puntos triples con tres puntos de control de DMSO. Todos los compuestos para las mediciones de Kd se distribuyen por transferencia acústica (distribución sin contacto) en 100% DMSO. Luego, los compuestos fueron diluidos directamente en los ensayos de manera que la concentración final de DMSO fuera del 0,9%. Todas las

reacciones se ejecutaron en una placa de polipropileno de 384 pocillos. Cada una tuvo un volumen final de 0,02 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad fueron lavadas con tampón de lavado (1x PBS, Tween 20 al 0,05%). Las perlas luego fueron resuspendidas en tampón de elución (1x PBS, Tween 20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 μ M) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de quinasa en los eluidos se midió mediante qPCR. Las constantes de unión (Kds) se calcularon con una curva de dosis-respuesta estándar usando la ecuación de Hill:

[00501] Respuesta = Fondo + (Señal – Fondo)/ [1 + (Pendiente KdHill/Pendiente DosisHill)]

[00502] (Hill, A. V. J. *Physiol. (Lond.)*. 40, iv-vii (1910); Levenberg, K. A Q. *Appl. Math.* 2, 164-168 (1944)). La Pendiente de Hill se fijó en -1. Las curvas fueron ajustadas usando un ajuste de mínimos cuadrados no lineales con el algoritmo de Levenberg-Marquardt. La actividad biológica para ciertos ejemplos se representa en la tabla que sigue en donde: + >EC₅₀ 100 nM; EC₅₀ 100 nM > ++ >EC₅₀ 10 nM; +++ <EC₅₀ 10 nM.

DATOS DE IC₅₀ PARA FLT3, PIK3, Y PIM1 QUINASA PARA LOS COMPUESTOS SELECCIONADOS

<i>Compuesto/Ejemplo</i>	<i>FLT3 Kd Bioquímica (nM)</i>	<i>PIK3CA Kd Bioquímica (nM)</i>	<i>PIM1 } Kd Bioquímica (nM)</i>	<i>EC₅₀(nM) de Plasmodium falciparum 3D7 en células</i>
4-97	+	+	+	+++
4-79	+	+	+	+++
4-78	++	+	+	+++
4-76	+	+	+	+++
4-73	+	+	+	+++
4-66	+	+	++	+++
4-63	+	+	+	++++
4-50	+	+	+	+++
4-40	++	+	+	+++
4-35	++	+	+	+++
4-34	+	+	+	+++
4-32	+	+	+	+++
4-24	+	+	+	+++
4-13	+	+	+	+++
4-0	+	+	+	++++
30-20	+	+	+	++++
30-19	+	+	+	++++
30-16	+	+	+	++++
30-0	+	+	+	++++
39-2	+	+	+	++++

[00503] Según lo indicado en las Tablas precedentes, los compuestos de la invención tienen EC₅₀s dentro del objetivo de 0,1 µM o menos, con EC₅₀s fuera del objetivo de 1000 nM, o más. Los compuestos de la invención pueden retrasar significativamente el aumento de la parasitemia.

[00504] Se entiende que los ejemplos y formas de realización descritos en la presente tienen carácter ilustrativo y que varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos serán advertidos por los expertos en la técnica, los cuales caen dentro del espíritu y alcance de la solicitud y las reivindicaciones que se acompañan. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente quedan incorporadas como referencia a todo efecto.