COMPUESTOS ANTIBIÓTICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos antibióticos como se define en la presente descripción, a composiciones que contienen estos compuestos y a métodos para tratar enfermedades bacterianas e infecciones utilizando los compuestos. Los compuestos encuentran su aplicación en el tratamiento de la infección con, y en las enfermedades causadas por bacterias Gram-positivas y/o Gram-negativas, y en particular en el tratamiento de infecciones con y enfermedades causadas por, *Neisseria gonorrhoeae*.

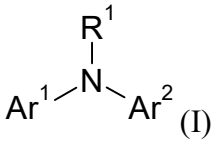
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Hay una necesidad urgente de nuevos antibióticos para contrarrestar la aparición de nuevos patógenos bacterianos y la resistencia a los fármacos antibacterianos existentes. Por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* se está convirtiendo en una superbacteria con resistencia a los antimicrobianos anteriormente y actualmente recomendados para el tratamiento de la gonorrea, y constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Dada la naturaleza global de la gonorrea, la alta tasa de uso de antimicrobianos, el control y monitoreo subóptimo de la resistencia a los antimicrobianos y la extraordinaria capacidad de los gonococos para desarrollar y retener resistencia, existe el riesgo de que las complicaciones graves de la gonorrea surjan como una epidemia silenciosa (Unemo y Schafer (2014) Clin Microbiol Rev. 27(3): 587–613).

En consecuencia, existe la necesidad de nuevos agentes para el tratamiento de la infección bacteriana, por ejemplo, en el tratamiento de infecciones gramnegativas, incluyendo en particular la infección por *Neisseria gonorrhoeae*.

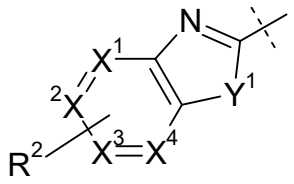
SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Por lo tanto, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado, hidrato, solvato, complejo, isómero, tautómero, bioisostero, *N*–óxido, éster, profármaco, isótopo o forma protegida de este:



(I)

en donde Ar^1 tiene la fórmula (A1)



(A1)

X^1, X^2, X^3, y X^4 se seleccionan cada uno independientemente de N y CH;

Y^1 se selecciona de O y NR^3,

R^1 se selecciona de hidrógeno y C_{1-4}alquilo;

R^2 es uno o más sustituyentes opcionales, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxilC_{1-4}alquilo, C_{1-4}alquilo, haloC_{1-}4alquilo, C_{1-4}alcoxi, haloC_{1-4}alquiloxi, –C_{1-4}alquilC_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alcoxi, $NR^{4A}R^{4B}$, NO_2, –$CONR^{4A}R^{4B}$, –C_{1-4}alquil$NR^{4A}R^{4B}$, –C_{1-4}alcoxi$NR^{4A}R^{4B}$, C_{3-7}cicloalquilo, morfolinilo, C_{2-4}alquinilo y –CO_2R^4 en donde

R^3 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo,

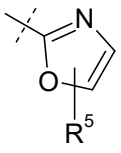
R^4 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo,

R^{4A} y R^{4B} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-4}alquilo, –C_{1-4}alquilC_{1-4}alcoxi, y COR^4, o

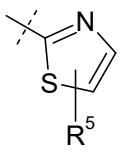
R^{4A} y R^{4B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unido, se unen para formar un grupo amino cíclico, en donde el grupo amino cíclico se sustituye opcionalmente con oxo;

Ar^2 es un sistema de anillos seleccionado de los grupos (i), (ii), y (iii), en donde:

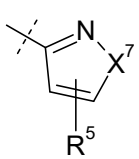
Grupo (i) es es un sistema de anillos heteroarilo de 5 miembros seleccionado de cualquiera de los grupos de (IIa) a (IIm):



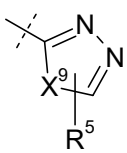
(IIa)



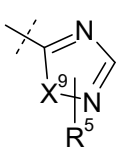
(IIb)



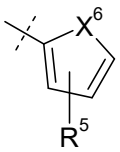
(IIc)



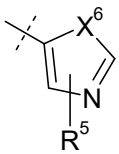
(IId)



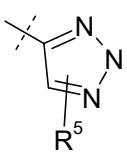
(IIe)



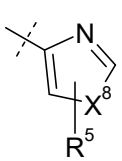
(IIf)



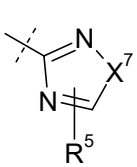
(IIg)



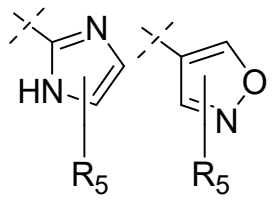
(IIh)



(IIi)



(IIj)



(IIk) (IIm)

en donde X^6, X^7, X^8, y X^9 se selecciona cada uno independientemente de O, S, y NH, y

R^5 es uno o más sustituyentes opcionales, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, ciano, C_{1-4}alquilo, haloC_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, –C_{1-4}alquilC_{1-4}alcoxi, –CO_2R^6, y –L–Q en donde:

L es un grupo enlazador seleccionado de un enlace directo, C_{1-3}alquileno y –CO–; y

Q es un grupo seleccionado de $NR^{5A}R^{5B}$, C_3cicloalquilo y heterociclilo de 4–7 miembros; y en donde el anillo heterociclilo de 4–7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi y CO_2R^6;

R^{5A} y R^{5B} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-4}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, COR^7, –C_{1-4}alquilo–NR^8R^9, –C_{1-4}alquilC_{1-4}alcoxi, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros en donde los anillos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-4}alquilo; o

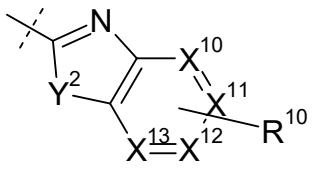
R^{5A} y R^{5B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unido, se unen para formar un grupo amino cíclico, cuyo grupo amino cíclico opcionalmente se sustituye con uno o más grupos seleccionados de halógeno, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, ciano, y CO_2R^6,

R^6es hidrógeno, C_{1-4}alquilo o un metal alcalino;

R^7 es C_{1-4}alquilo

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y C_{1-4}alquilo;

Grupo (ii) es un sistema de anillos heteroarilos bicíclicos fusionados en 5,6 que tiene la fórmula (III):



(III)

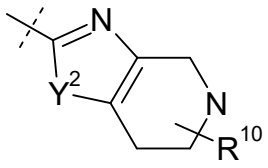
en donde Y^2 se selecciona de O y NR^{5C};

R^{5C} es hidrógeno o C_{1-4}alquilo,

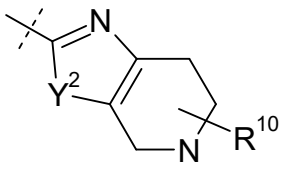
X^{10}, X^{11}, X^{12}, y X^{13} se selecciona cada uno independientemente de N y CH;

R^{10} es uno o más sustituyentes opcionales cada uno seleccionado independientemente de halógeno, ciano, C_{1-4}alquilo, haloC_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, y $–CO_2R^4$;

Grupo (iii) es un sistema fusionado de anillos bicíclicos fusionados en 5,6 que tiene la fórmula (IVa) o (IVb)



(IVa)

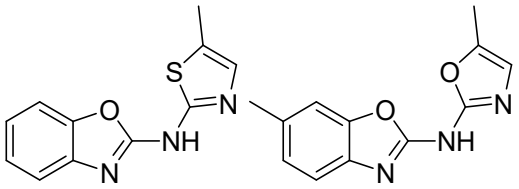


(IVb)

en donde Y^2 se selecciona de O y NR^{5C}; y

R^{10} es uno o más sustituyentes opcionales cada uno seleccionado independientemente de halógeno, ciano, C_{1-4}alquilo, haloC_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxi, y $–CO_2R^4$;

Siempre que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de:



En un primer aspecto, se proporciona un compuesto como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado, hidrato, solvato, complejo, isómero, tautómero, bioisostero, *N*–óxido, éster, profármaco, isótopo o forma protegida de este, para su uso en la terapia o profilaxis.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado, hidrato, solvato, complejo, isómero, tautómero, bioisostero, *N*–óxido, éster, profármaco, isótopo o forma protegida de este, para su uso en un método de tratamiento de una infección con, o una enfermedad causada por, una bacteria.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado, hidrato, solvato, complejo, isómero, tautómero, bioisostero, *N*–óxido, éster, profármaco, isótopo o forma protegida de este, junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado, hidrato, solvato, complejo, isómero, tautómero, bioisostero, *N*–óxido, éster, profármaco, isótopo o forma protegida de este, para la fabricación de un medicamento para usar e el tratamiento de una infección con, o una enfermedad causada por, una bacteria.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar una infección con, o una enfermedad causada por, una bacteria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado, hidrato, solvato, complejo, isómero, tautómero, bioisostero, *N*–óxido, éster, profármaco, isótopo o forma protegida de este.

En otro aspecto, se proporciona una composición bactericida o bacteriostática que comprende un compuesto o composición tal como se definió anteriormente.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención tienen actividad bactericida y/o bacteriostática contra *Neisseria gonorrhoeae*, y pueden usarse en el tratamiento o la profilaxis de una infección con, o una enfermedad causada por, *Neisseria gonorrhoeae*.

Otros aspectos y modalidades de la invención son como se definieron en las reivindicaciones adjuntas más abajo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Para todos los propósitos, todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes y otras referencias citadas en la presente se incorporan aquí como referencia en su totalidad, al igual si se indicara que cada publicación, patente o solicitud de patente individual específica e individualmente sea incorporada como referencia y cuyo contenido sea enumerado en su totalidad.

Definiciones y preferencias generales

Cuando se usan en la presente descripción y, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera, los siguientes términos están destinados a tener los siguientes significados, además de cualquiera de los significados más amplios (o más estrechos) que los términos puedan tener en la técnica:

A menos que se indique de cualquier otra manera requerida por el contexto, el uso en la presente del singular debe leerse para incluir el plural y *viceversa*. El término "un" o "una" que se usa en relación con una entidad debe leerse para referirse a uno o más de esa entidad. Como tal, los

términos "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en la presente.

Como se usa en la presente descripción, el término "comprenden", o variaciones de este como "comprende" o "que comprende", deben leerse para indicar la inclusión de cualquier número entero enumerado (por ejemplo, un rasgo, elemento, característica, propiedad, etapa o limitación del método/proceso) o grupo de enteros (por ejemplo, rasgos, elementos, características, propiedades, etapas o limitaciones del método/proceso) pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de enteros. Por lo tanto, como se usa en la presente descripción, el término "que comprende" es inclusivo o abierto y no excluye enteros o etapas del método/proceso adicionales o sin enumerar.

Como se usa en la presente descripción, el término "consistente" sólo se usa para indicar la presencia del entero enumerado (por ejemplo, un rasgo, elemento, característica, propiedad, etapa o limitación de método/proceso) o grupo de enteros (por ejemplo, rasgos, elemento, características, propiedades, etapas o limitaciones del método/proceso).

Como se usa en la presente descripción, el término “enfermedad” se usa para definir cualquier afección anormal que perjudique la función fisiológica y se asocie con síntomas específicos. El término se usa ampliamente para abarcar cualquier trastorno, enfermedad, anormalidad, patología, enfermedad, afección o síndrome en el que la función fisiológica se ve afectada independientemente de la naturaleza de la etiología (o incluso si se establece la base etiológica de la enfermedad). Por lo tanto, abarca las condiciones derivadas de traumas, lesiones, cirugía, ablación radiológica, envenenamiento o deficiencias nutricionales.

Como se usa en la presente descripción, el término "enfermedad bacteriana" se refiere a cualquier enfermedad que involucre (por ejemplo, sea causada, exacerbada, asociada o caracterizada por la presencia de) una bacteria que reside y/o se replica en el cuerpo y/o las células de un sujeto. Por lo tanto, el término incluye enfermedades causadas o exacerbadas por toxinas bacterianas (que pueden denominarse también en la presente como “intoxicación bacteriana”).

Como se usa en la presente descripción, el término “infección bacteriana” se usa para definir una afección en la que un sujeto está infectado con una bacteria. La infección puede ser sintomática o asintomática. En el primer caso, el sujeto puede identificarse como infectado sobre la base de criterios de diagnóstico establecidos. En el último caso, el sujeto puede identificarse como infectado sobre la base de varias pruebas, que incluyen, por ejemplo, pruebas bioquímicas, pruebas serológicas, cultivo microbiológico y/o microscopía.

Por lo tanto, la invención encuentra aplicación en el tratamiento de sujetos en los que se ha diagnosticado o detectado una infección bacteriana (por ejemplo, por *Neisseria gonorrhoeae*).

Como se usa en la presente descripción, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a una intervención (por ejemplo, la administración de un agente a un sujeto) que cura, mejora o disminuye los síntomas de una enfermedad o elimina (o disminuye el impacto de) su(s) causa(s) (por ejemplo, la bacteria causante). En este caso, el término se usa como sinónimo del término "terapia". Por lo tanto, el tratamiento de la infección de acuerdo con la invención puede caracterizarse por la acción bacteriostática y/o bactericida (directa o indirecta) de los compuestos de la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran aplicación en los métodos para destruir o prevenir el crecimiento de células bacterianas.

Además, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a una intervención (por ejemplo, la administración de un agente a un sujeto) que previene o retrasa la aparición o progresión de una enfermedad o reduce (o erradica) su incidencia dentro de una población tratada. En este caso, el término tratamiento se usa como sinónimo del término "profilaxis".

El término "sujeto" (que debe leerse para incluir "individual", "animal", "paciente" o "mamífero" cuando el contexto lo permita) define cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para quien se indica el tratamiento. Los individuos mamíferos incluyen, pero no se limitan a, los seres humanos, animales domésticos, animales de granja, animales del zoo, animales deportivos, mascotas tales como perros, gatos, conejillos de indias, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado, vacas, primates tales como simios, monos, orangutanes y chimpancés; cánidos tales como perros y lobos; felinos tales como gatos, leones y tigres; équidos, tales como caballos, burros y cebras; animales productores de alimentos, tales como vacas, cerdos y ovejas; ungulados tales como ciervos y jirafas; roedores tales como ratones, ratas, hámsteres y conejillos de indias, y así sucesivamente. En modalidades preferidas, el sujeto es un ser humano, por ejemplo un ser humano o un ser humano geriátrico.

Los términos *bacteria Gram–negativa* y *bacteria Gram–positiva* son términos de la técnica que definen dos clases distintas de bacterias en base a ciertas características de la tinción de la pared celular.

El término *bacteria Gram–positiva de bajo contenido de G+C* es un término de la técnica que define una subclase de la clase particular de bacterias relacionadas evolutivamente dentro de los Gram positivos sobre la base de la composición de las bases en el ADN. La subclase incluye

Streptococcus spp., *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp., *Bacillus* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp. y *Lactobacillus* spp.).

El término *bacteria Gram–positiva de alto contenido de G+C* es un término de la técnica que define una subclase de la clase particular de bacterias relacionadas evolutivamente dentro de los Gram positivos sobre la base de la composición de las bases en el ADN. La subclase incluye actinomicetos (actinobacteria) que incluye*Actinomyces* spp., *Arthrobacter* spp., *Corynebacterium* spp., *Frankia* spp., *Micrococcus* spp., *Micromonospora* spp., *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., *Propionibacterium* spp. y *Streptomyces* spp.

Como se usa en la presente, el término "combinación" como se aplica a dos o más compuestos y/o agentes (referidos además en la presente como los componentes), pretende definir el material en el que se asocian dos o más que compuestos/agentes. Los términos "combinado" y "combinar" en este contexto se interpretan en consecuencia.

La asociación de dos o más compuestos/agentes en una combinación puede ser física o no física. Los ejemplos de compuestos/agentes combinados físicamente asociados incluyen:

- composiciones (por ejemplo formulaciones unitarias) que comprenden dos o más compuestos/agentes en la mezcla (por ejemplo dentro de la misma dosis unitaria);
- composiciones que comprenden el material en el que dos o más compuestos/agentes se enlazan químicamente/fisicoquímicamente (por ejemplo por reticulación, aglomeración o unión molecular a una porción de vehículo común);
- composiciones que comprenden material en el que dos o más compuestos/agentes están químicamente/fisicoquímicamente co-empaquetados (por ejemplo, partículas dispuestas en o dentro de vesículas lípidicas (por ejemplo micro– o nanopartículas) o emulsión en gotas);
- estuches farmacéuticos, paquetes farmacéuticos o paquetes para el paciente en el que dos o más compuestos/agentes están co-empaquetados o co-presentados (por ejemplo, como parte de una matriz de dosis unitarias);

Los ejemplos de compuestos/agentes físicamente no asociados incluyen:

- material (por ejemplo una formulación no-unitaria) que comprende al menos uno de dos o más compuestos/agentes juntos con las instrucciones para la asociación extemporánea de al menos un compuesto para formar una asociación física de dos o más compuestos/agentes;

- material (por ejemplo una formulación no-unitaria) que comprende al menos uno de dos o más compuestos/agentes juntos con las instrucciones para la terapia de combinación con dos o más compuestos/agentes;
- material que comprende al menos uno de dos o más compuestos/agentes juntos con las instrucciones para la administración de una población de pacientes en la que el(los) otro(s) de dos o más compuestos/agentes ha(n) sido (o está(n) siendo) administrado(s);
- material que comprenden al menos uno de dos o más compuestos/agentes en una cantidad o en una forma específicamente adaptada para su uso en combinación con el(los) otro(s) de dos o más compuestos/agentes.

Como se usa en la presente descripción, el término "terapia de combinación" pretende definir terapias que comprenden el uso de una combinación de dos o más compuestos/agentes (como se definió anteriormente). Por lo tanto, las referencias a la "terapia de combinación", "combinaciones" y el uso de compuestos/agentes "en combinación" en esta solicitud pueden referirse a compuestos/agentes que se administran como parte del mismo régimen de tratamiento general. Como tal, la dosificación de cada uno de dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada una se puede administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes. Por lo tanto, se apreciará que los compuestos/agentes de la combinación se pueden administrar de forma secuencial (por ejemplo, antes o después) o simultáneamente, ya sea en la misma formulación farmacéutica (es decir, juntos), o en diferentes formulaciones farmacéuticas (es decir, por separado). Simultáneamente en la misma formulación es como una formulación unitaria mientras que simultáneamente en diferentes formulaciones farmacéuticas no es unitaria. Cada uno de los dos o más compuestos/agentes en una terapia de combinación puede administrarse también *a través de* de una ruta diferente y/o de acuerdo con un régimen/duración de dosificación diferente.

Como se usa en la presente, el término "estuche farmacéutico" define una matriz de uno o más dosis unitarias de una composición farmacéutica junto con los medios de dosificación (por ejemplo, dispositivo de medición) y/o medios de suministro (por ejemplo, inhalador o jeringa), opcionalmente todos contenidos en el empaque común externo. En los estuches farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no-unitarias. La(s) dosis unitaria(s) puede estar contenida(s) dentro de un paquete plástico transparente. El estuche farmacéutico puede comprender además opcionalmente las instrucciones para el uso.

Como se usa en la presente, el término “paquete farmacéutico” define una matriz de una o más dosis unitarias de una composición farmacéutica, opcionalmente contenidas dentro de un paquete común externo. En los paquetes farmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/agentes individuales pueden ser formulaciones unitarias o no-unitarias. La(s) dosis unitaria(s) puede estar contenida(s) dentro de un paquete plástico transparente. El paquete farmacéutico puede comprender además opcionalmente las instrucciones para el uso.

Como se usa en la presente, el término “paquete para el paciente” define un empaque, recetado a un paciente, que contiene las composiciones farmacéuticas para el curso completo de tratamiento. Los paquetes para pacientes contienen usualmente uno o más paquete(s) con ampollas. Los paquetes para el paciente tienen una ventaja sobre las recetas tradicionales, donde un farmacéutico divide un suministro del paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel, en la que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el paquete para el paciente, normalmente ausente en las recetas del paciente. La inclusión de un prospecto ha demostrado mejorar el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico. Las combinaciones de la invención pueden producir un efecto terapéuticamente eficaz en relación con el efecto terapéutico de los compuestos/agentes individuales cuando se administran por separado.

Como se usa en la presente descripción, una cantidad efectiva o una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto define una cantidad que puede administrarse a un sujeto sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación razonable de beneficio/riesgo, pero suficiente para proporcionar el efecto deseado, por ejemplo, el tratamiento o profilaxis manifestado por una mejora permanente o temporal en la afección del sujeto. La cantidad variará de un sujeto a otro, según la edad y el estado general del individuo, el modo de administración y otros factores. Por lo tanto, aunque no es posible especificar una cantidad efectiva exacta, los expertos en la técnica podrán determinar una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual con el uso de la experimentación de rutina y el conocimiento general adquirido. Un resultado terapéutico en este contexto incluye la erradicación o disminución de los síntomas, dolor reducido o malestar, supervivencia prolongada, movilidad mejorada y otros marcadores de mejoría clínica. Un resultado terapéutico no necesita ser una cura completa.

Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en dosis y durante períodos de tiempo necesario, para lograr el resultado profiláctico deseado. Típicamente, dado que

una dosis profiláctica se usa en los sujetos antes o en una fase más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz puede ser menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

El término "agente adyuvante" como se usa en la presente descripción pretende definir cualquier compuesto o composición que produzca una combinación eficaz (como se define en la presente) cuando se combina con un compuesto de la invención. El agente o tratamiento complementario puede, por lo tanto, contribuir a la eficacia (por ejemplo, al producir un efecto sinérgico o aditivo o al potenciar la actividad del compuesto de la invención).

El término "eficaz" incluye efectos ventajosos como aditividad, sinergismo, efectos secundarios reducidos, toxicidad reducida o rendimiento o actividad mejorados. Ventajosamente, un efecto eficaz puede permitir que se administren dosis más bajas de cada uno de los componentes a un paciente, disminuyendo de ese modo la toxicidad, mientras que se produce y/o se mantiene el mismo efecto terapéutico. Un efecto sinérgico en el presente contexto se refiere a un efecto terapéutico producido por la combinación que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos de los componentes de la combinación cuando se presentan individualmente. Un efecto aditivo en el presente contexto se refiere a un efecto terapéutico producido por la combinación que es mayor que el efecto terapéutico de cualquiera de los componentes de la combinación cuando se presenta individualmente.

El término "complementario" aplicado al uso de los compuestos y composiciones de la invención en la terapia o profilaxis define los usos en los cuales los materiales se administran junto con uno o más otros fármacos, intervenciones, regímenes o tratamientos (tales como cirugía y/o irradiación). Tales terapias complementarios pueden comprender la administración/aplicación concurrente, separada o secuencial de los materiales de la invención y el(los) otro(s) tratamiento(s). Por lo tanto, en algunas modalidades, el uso adyuvante de los materiales de la invención se refleja en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la invención. Por ejemplo, el uso complementario puede reflejarse en una dosis unitaria específica, o en formulaciones en las que el compuesto de la invención está presente en la mezcla con el/los otro(s) fármaco(s) con los que se va a usar de manera complementaria (o asociado físicamente también con el(los) otro(s) fármaco(s) dentro de una única dosis unitaria). En otras modalidades, el uso complementario de los compuestos o composiciones de la invención puede reflejarse en la composición de los estuches farmacéuticos de la invención, en donde el compuesto de la invención se coempaqueta (por ejemplo, como parte de una serie de dosis unitarias) con el(los) otro(s) fármaco(s) con los que se va a usar de forma complementaria. En aun otras modalidades, el uso complementario de los

compuestos de la invención puede reflejarse en el contenido de la información y/o instrucciones coempacadas con el compuesto con relación a la formulación y/o la posología.

El término sal farmacéuticamente aceptable que se aplica a los compuestos de la invención define cualquier sal de adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxico de la base libre que sea adecuada para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y que son conmensurables con una relación razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente adecuadas aceptables se conocen bien en la técnica. Los ejemplos son las sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico), ácidos carboxílicos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, dihidroximaleico, benzoico, fenilacético, 4–aminobenzoico, 4–hidroxibenzoico, antranílico, cinámico, salicílico, 2–fenoxibenzoico, 2–acetoxibenzoico y ácido mandélico) y ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico).

El término derivado farmacéuticamente aceptable aplicado a los compuestos de la invención define los compuestos que se obtienen (o pueden obtenerse) mediante la derivación química de los compuestos parentales de la invención. Los derivados farmacéuticamente aceptables son, por lo tanto, adecuados para su administración o uso en contacto con tejidos de mamíferos sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica (es decir, conmensurable con una relación razonable de riesgo/beneficio). Derivados preferidos son aquellos obtenidos (u obtenibles) por alquilación, esterificación o acilación de los compuestos parentales de la invención. Los derivados pueden ser activos en sí mismo, o pueden estar inactivos hasta que se procesen in vivo. En este último caso, los derivados de la invención actúan como profármacos. Los profármacos particularmente preferidos son derivados del éster que se esterifican en uno o más de los hidroxilos libres y que se activan por hidrólisis in vivo. Otros profármacos preferidos son los compuestos unidos covalentemente que liberan el fármaco principal activo de acuerdo con la fórmula general (I) después de la escisión del (de los) enlace(s) covalente(s) in vivo.

En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos, formas racémicas y diastereoisómeros de los compuestos descritos en la presente descripción. Los expertos en la técnica apreciarán que, debido a los átomos de carbono asimétricamente sustituidos presentes en los compuestos de la invención, los compuestos pueden producirse en formas ópticamente activas y racémicas. Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros,

lo que incluye a los enantiómeros y diastereómeros, se pretende que sean cubiertos en la presente invención. Pueden usarse los compuestos que contengan un centro quiral (o múltiples centros quirales) como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida o la mezcla racémica puede separarse mediante el uso de técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede usarse solo. Por lo tanto, las referencias a los compuestos particulares de la presente invención abarcan los productos como una mezcla de diastereoisómeros, como diastereoisómeros individuales, como una mezcla de enantiómeros, así como en forma de enantiómeros individuales.

Por lo tanto, la presente invención contempla todos los isómeros ópticos y formas racémicas de los compuestos de la invención, y, a menos que se indique de cualquier otra manera (por ejemplo, mediante el uso de fórmulas estructurales de guión y cuña), los compuestos que se muestran en la presente invención pretenden abarcar todos los isómeros ópticos posibles de los compuestos así representados. En los casos en que la forma estereoquímica del compuesto es importante para la utilidad farmacéutica, la invención contempla el uso de un eutómero aislado.

El término *bioisóstero* (o simplemente *isóstero*) es un término de la técnica usado para definir los análogos de fármacos en los que uno o más átomos (o grupos de átomos) se han sustituidos con átomos de reemplazo (o grupos de átomos) que tienen las características estéricas y/o electrónicas de aquellos átomos que reemplazan. La sustitución de un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo con un átomo de flúor es un reemplazo bioisostérico comúnmente empleado. La sustitución Sila (intercambio C/Si) es una técnica relativamente reciente para producir isósteros. Este enfoque implica el reemplazo de uno o más átomos de carbono específicos en un compuesto con silicio (para una revisión, ver Tacke y Zilch (1986) Endeavour, New Series 10: 191–197). Los isósteros sila–sustituidos (isósteros de silicio) pueden exhibir propiedades farmacológicas mejoradas, y pueden por ejemplo, tolerarse mejor, tener una vida media más larga o presentar potencia aumentada (ver, por ejemplo, Englebienne (2005) Med. Chem., 1(3): 215–226). Similarmente, el reemplazo de un átomo por uno de sus isótopos, por ejemplo, hidrógeno por deuterio, puede conducir además a mejorar las propiedades farmacológicas mejoradas, por ejemplo, conducir a una vida media más larga (ver, por ejemplo, Kushner y otros (1999) Can J Physiol Pharmacol. 77(2):79–88). En su aspecto más amplio, la presente invención contempla todos los bioisósteros (y específicamente, todos los bioisósteros de silicio y todos los bioisósteros de deuterio) de los compuestos de la invención.

Todas las referencias a los compuestos químicos particulares en la presente descripción deben interpretarse como que cubren los compuestos*por si mismo*, y también, cuando sea apropiado, las

sales farmacéuticamente aceptables, derivados, hidratos, solvatos, complejos, isómeros, tautómeros, bioisósteros, *N*–óxidos, ésteres, profármacos, isótopos o formas protegidas de estos.

El término "C_{1-4}–alquilo" denota un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Se contemplan como partes del intervalo de C_{1-4}–alquilo todos sus subgrupos, tales como C_{1-3}–alquilo, C_{1-2}–alquilo, C_{2-4}–alquilo, C_{2-3}–alquilo y C_{3-4}–alquilo. Ejemplos de dicho C_{1-4}–alquilo incluyen a metilo, etilo, *n*–propilo, isopropilo, *n*–butilo, isobutilo, *sec*–butilo y *terc*–butilo.

El término "C_{1-4}–alquileno" denota una cadena de hidrocarburo saturada divalente lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. La cadena C_{1-4}–alquileno puede unirse al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena. Los ejemplos de radicales de C_{1-4}–alquileno incluyen metileno [–CH_2–], 1,2–etileno [–CH_2–CH_2–], 1,1–etileno [–$CH(CH_3)$–], 1,2–propileno [–CH_2–$CH(CH_3)$–] y 1,3–propileno [–CH_2–CH_2–CH_2–]. Al referirse a un radical "C_{1-4}–alquileno", se contemplan todos sus subgrupos, tales como C_{1-2}–alquileno, C_{1-3}–alquileno, C_{2-3}–alquileno, o C_{3-4}–alquileno.

El término "C_{2-4}alquinilo" denota una cadena de hidrocarburo saturado monovalente lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono. La cadena C_{2-4}alquinilo puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono dentro de la cadena. Ejemplos de dicho C_{2-4}alquinilo incluyen etinilo, propargilo, but–1–inilo y but–2–inilo. Al referirse a un "C_{2-4}alquinilo", se contemplan todos sus subgrupos, tales como C_{2-3}alquinilo y C_{3-4}alquinilo.

El término "C_{1-4}–alcoxi" se refiere a un grupo C_{1-4}–alquilo lineal o ramificado que se une al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Se contemplan como partes del intervalo de C_{1-4}–alcoxi, todos sus subgrupos, tales como C_{1-3}–alcoxi, C_{1-2}–alcoxi, C_{2-4}–alcoxi, C_{2-3}–alcoxi y C_{3-4}–alcoxi. Los ejemplos de dicho C_{1-4}–alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*–propoxi, isopropoxi, *n*–butoxi, isobutoxi, *sec*–butoxi y *terc*–butoxi.

El término "halo–C_{1-4}–alquilo" denota un grupo C_{1-4}–alquilo lineal o ramificado que tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazado con halógeno. Los ejemplos de dicho halo–C_{1-4}–alquilo incluyen fluoro–C_{1-4}–alquilo tales fluorometilo, trifluorometilo, o 2–fluoroetilo, y cloro–C_{1-4}–alquilo tal como triclorometilo.

El término "halo–C_{1-4}–alcoxi" denota un grupo C_{1-4}–alquilo lineal o ramificado que tiene uno o más átomos de hidrógeno del mismo reemplazado por halógeno y se conecta al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de dicho halo–C_{1-4}–alquilo incluyen

fluoro–C_{1-4}–alquilo tales fluorometilo, trifluorometilo, o 2–fluoroetilo, y cloro–C_{1-4}–alquilo tal como triclorometilo.

El término "C_{1-4}–alquilo–X", en donde X donde X es un sustituyente significa que un sustituyente X único se conecta a cualquier átomo de carbono de C_{1-4}–alquilo. Dicho C_{1-4}–alquilo–X puede unirse al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del C_{1-4}alquilo. El sustituyente X puede ser cualquier sustituyente, tales como–$NR^{4A}R^{4B}$, –C_{1-4}–alcoxi, y C_{3-7}–cicloalquilo. Los ejemplos de grupos de "C_{1-4}–alquilo–X" incluyen –CH_2–$NR^{4A}R^{4B}$, –CH_2CH_2–$NR^{4A}R^{4B}$, –$CH_2CH(NR^{4A}R^{4B})CH_3$–, –$CH_2CH_2OCH_3$, y –$C(H)(OCH_3)CH_3$.

"Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro, con preferencia superlativa flúor.

"Hidroxi" e "Hidroxil" se refiere al radical –OH.

El término "HidroxilC_{1-4}alquilo" denota un grupo C_{1-4}alquilo lineal o ramificado que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con hidroxi y se une al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del grupo C_{1-4}alquilo. Los ejemplos de dicho hidroxilC_{1-4}alquilo incluyen –CH_2OH, –CH_2CH_2OH, –$CH(OH)CH_3$ y $CH_2CH_2CH_2OH$.

"Ciano" se refiere al radical –CN.

"Oxo" se refiere al grupo carbonilo =O.

"Metal alcalino" se refiere a los elementos que ocupan el Grupo 1 de la tabla periódica. Los ejemplos de dichos metales alcalinos include litio, sodio y potasio.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrita subsiguientemente podría pero no necesita ocurrir, y que la descripción incluye los casos donde el evento o circunstancia ocurre y los casos en los que no lo hace.

El término "C_{3-7}–cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de C_{3-7}–cicloalquilos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y cicloheptenilo. Se contemplan como partes del intervalo "C_{3-7}–cicloalquilo" todos sus subgrupos, tales como C_{3-7}–cicloalquilo, C_{3-6}–cicloalquilo, C_{3-5}–cicloalquilo, C_{3-4}–cicloalquilo, C_{4-7}–cicloalquilo, C_{4-6}–cicloalquilo, C_{4-5}–cicloalquilo, C_{5-7}–cicloalquilo, C_{5-6}–cicloalquilo, y C_{6-7}–cicloalquilo.

Los términos "heterocíclico" y "anillo heterociclíco" denotan un sistema de anillo monocíclico no aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, preferentemente completamente saturado, que tiene de 4 a 7 átomos de anillo, especialmente 5 o 6 átomos de anillo, en el cual uno

o más de los átomos del anillo son distintos de carbono, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. Dicho sistema de anillo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo o un átomo de carbono del sistema de anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a piperidinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, azepanilo, piperazinilo, oxo–piperazinilo, diazepinilo, tertahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tertrahidrofuranilo, y dihidropirrolilo.

Los términos "heteroarilo" y "anillo heteroaromático" denotan un anillo heteroaromático monocíclico que comprende de 5 a 6 átomos en el anillo en el que uno o más de los átomos del anillo son distintos del carbono, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más generalmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. El dicho anillo heteroaromático puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo o un átomo de carbono del sistema de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, oxatriazol, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y tiadiazolilo. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o prácticamente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. Generalmente el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquiera de los sustituyentes del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refiere a los anillos en donde la(s) estructura(s) anular(es) contiene átomos que comparten más de un enlace de valencia es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C□C o N=C. El término "completamente saturado" se refiere a los anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos carbocíclicos saturados incluyen los grupos cicloalquilo como se define más abajo. Los grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen los grupos cicloalquenos como se define más abajo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5-, 6-y 7-miembros. Los grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos pueden unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo o un átomo de carbono del grupo heterocíclico. Los ejemplos particulares incluyen morfolino, piperidina (por ejemplo 1–piperidinilo, 2–piperidinilo, 3–piperidinilo y 4–piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1–

pirrolidinilo, 2–pirrolidinilo y 3–pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H–pirano o 4H–pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4–tetrahidropiranilo), imidazolino, imidazolidinona, oxazolino, tiazolino, 2–pirazolino, pirazolidino, piperazina, y *N*–alquilpiperazinas tales como *N*–metilpiperazina. Ejemplos adicionales incluyen tiomorfolina y sus S-óxidos y S,S-dióxidos (particularmente tiomorfolina). Aún otros ejemplos incluyen azetidina, piperidona, piperazona, y *N*–alquilpiperidinas tal como *N*–metilpiperidina.

El término "grupo amino ciclíco" se refiere a un sistema de anillo monocíclico no aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, preferentemente completamente saturado, que tiene de 4 a 7 átomos de anillo, especialmente 5 o 6 átomos de anillo, en el cual uno de los átomos del anillo es nitrógeno y el grupo se une al resto de la molécula a través de este átomo de nitrógeno. En tales grupos amino cíclicos, uno o más de los átomos restantes del anillo pueden ser distintos de carbono,tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos de tales grupos amino cíclicos incluyen piperidina (1-piperidinilo), pirrolidina (1-pirrolidinilo), pirrolidona, morfolina o piperazina.

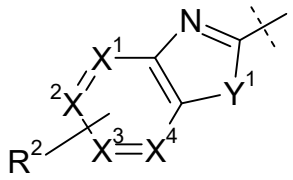
Las modalidades de los compuestos de fórmula general (I) se describen más abajo.

El grupo R^1

R^1 se selecciona de hidrógeno (es decir H) y C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, e isopropilo. En una modalidad, R^1 es hidrógeno (es decir H).

El grupo Ar^1

Ar^1 tiene la fórmula (A1)



(A1)

X^1, X^2, X^3, y X^4 se seleccionan cada uno independientemente de N y CH;

Y^1 se selecciona de O y NR^3.

R^3 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n–propilo, iso–propilo, sec–butilo, o terc–butilo. En una modalidad R^3 es hidrógeno (es decir H) o metilo.

R^2 es uno o más sustituyentes opcionales en el anillo de 6 miembros de Ar^1. El(los) sustituyente(s) R^2 es (son) opcional(es), lo que significa que (ellos) pueden estar presentes o no. En una modalidad, R^2 está ausente, lo que significa que el sistema de anillo de 6 miembros de A1 no está

sustituido. Cada sustituyente R^2, cuando está presente, se selecciona independientemente de halógeno, tales como flúor, cloro, bromo o yodo, HidroxilC_{1-4}alquilo tales como $–CH_2OH$, C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo, haloC_{1-4}alquilo tales como trifluorometilo o difluorometilo, C_{1-4}alcoxi tales como metoxi, etoxi o isopropoxi, haloC_{1-4}alquiloxi tales como trifluorometoxi, $–C_{1-4}$alquilC_{1-4}alcoxi tales como $–CH_2CH_2OCH_3$, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alcoxi tales como $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–NR^{4A}R^{4B}$ tales como $–N(CH_3)_2$, $–NH(CH_3)$ o $–NHCOCH_3$, $–CONR^{4A}R^{4B}$ tales como $CON(CH_3)_2$ o $CONHCH_3$, $–C_{1-4}$alquil$NR^{4A}R^{4B}$ tales como $–CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C_{1-4}$alcoxi$NR^{4A}R^{4B}$ tales como $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, NO_2, morfolinilo ($–NH(CH_2CH_2)_2O$), C_{3-7}cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, alquinilo tales como –CCH, y $–CO_2R^4$ tales como CO_2H, CO_2CH_3, o $CO_2CH_2CH_3$ en donde R^4 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo.

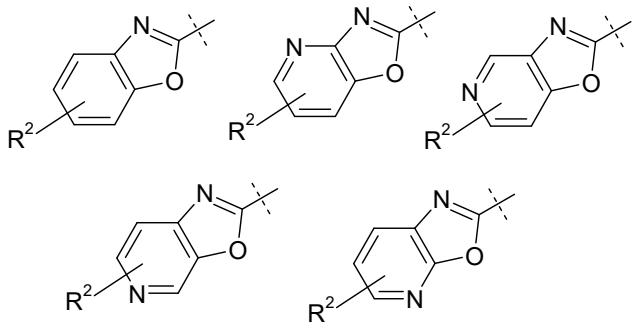
R^{4A} y R^{4B} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-4}alquilo, $–C_{1-4}$alquilC_{1-4}alcoxi, y COR^4, o

R^{4A} y R^{4B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unido, se unen para formar un grupo amino cíclico, tal como un anillo pirrolidina, en donde el grupo amino cíclico se sustituye opcionalmente con oxo;

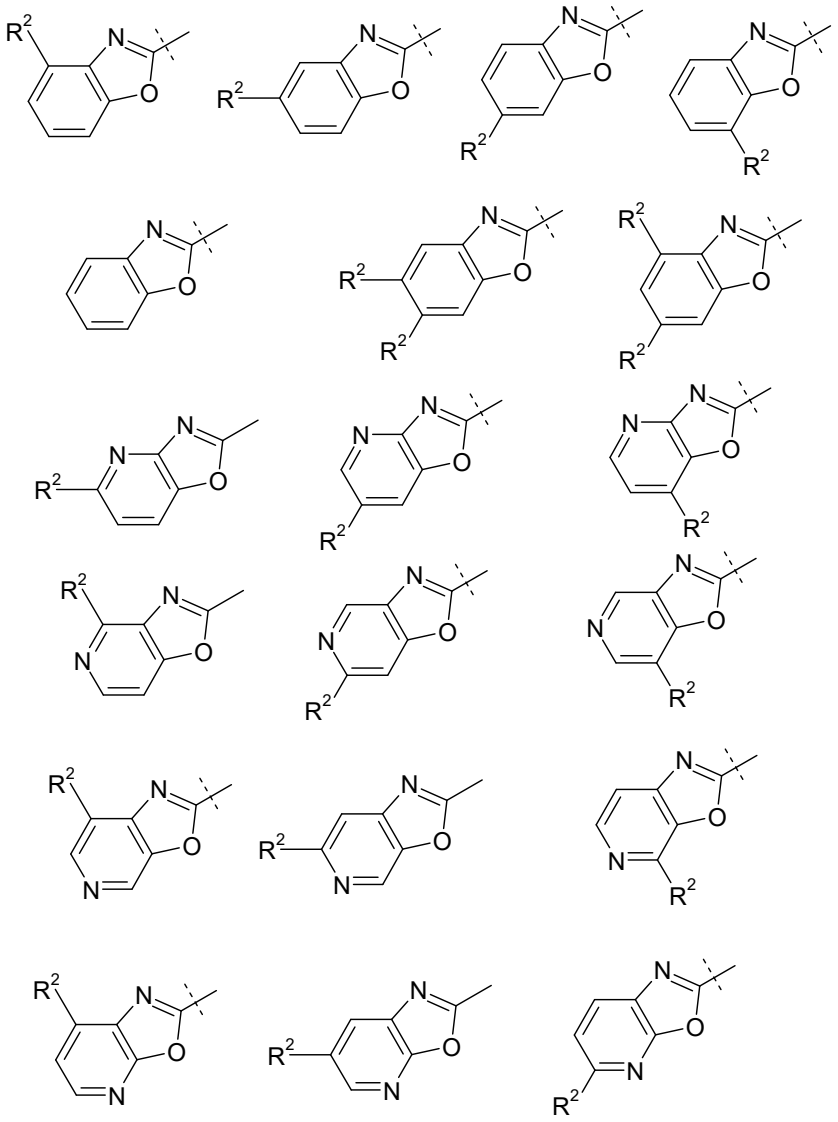
En una modalidad, R^2 es uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de flúor, cloro, metilo, etilo, iso–propilo, ciclopropilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometiloxi ($–OCF_3$), $–NR^{4A}R^{4B}$, CO_2H y CO_2CH_3. En modalidades que tienen dos o más sustituyentes R^2 en el anillo de 6 miembros, los sustituyentes R^2 pueden ser iguales o diferentes.

En una modalidad, uno o dos de los átomos del anillo X^{1-4} son N (es decir un átomo de nitrógeno), y los restantes átomos del anillo X^{1-4} se seleccionan independientemente de CH y CR^2.

Y^1 puede ser un átomo de oxígeno (es decir O). Las modalidades que tienen una o más sustituciones opcionales de R^2 incluyen:

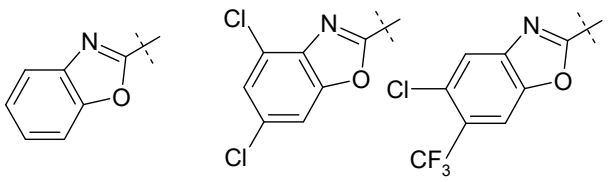


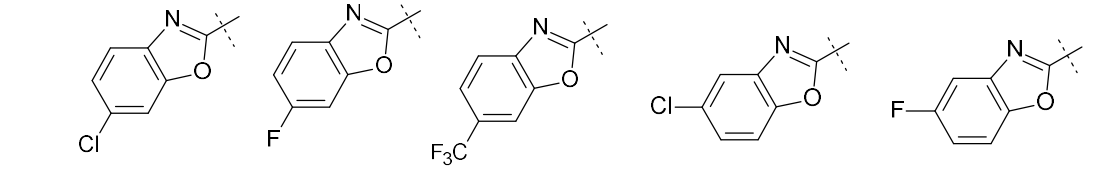
Otras modalidades más específicas de Ar^1 que tienen Y^1 = O incluyen:

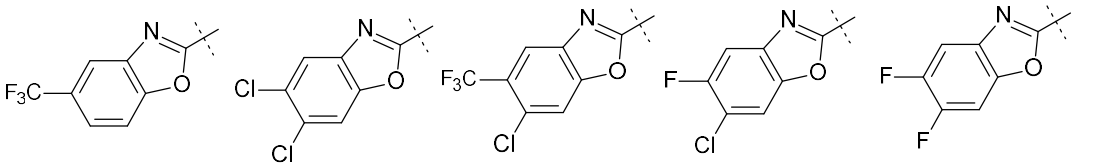


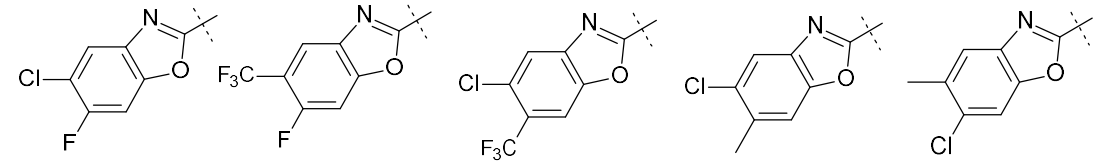
en donde R^2 es un sustituyente como se definió anteriormente.

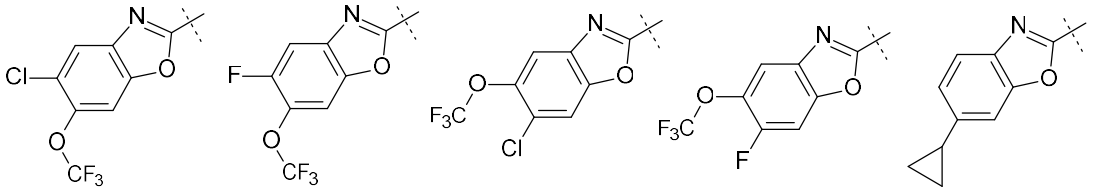
Aun otras modalidades de Ar^1 que tienen Y^1 = O incluyen:



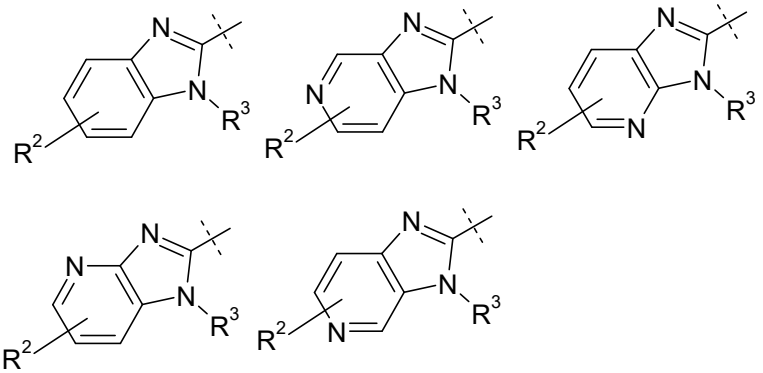






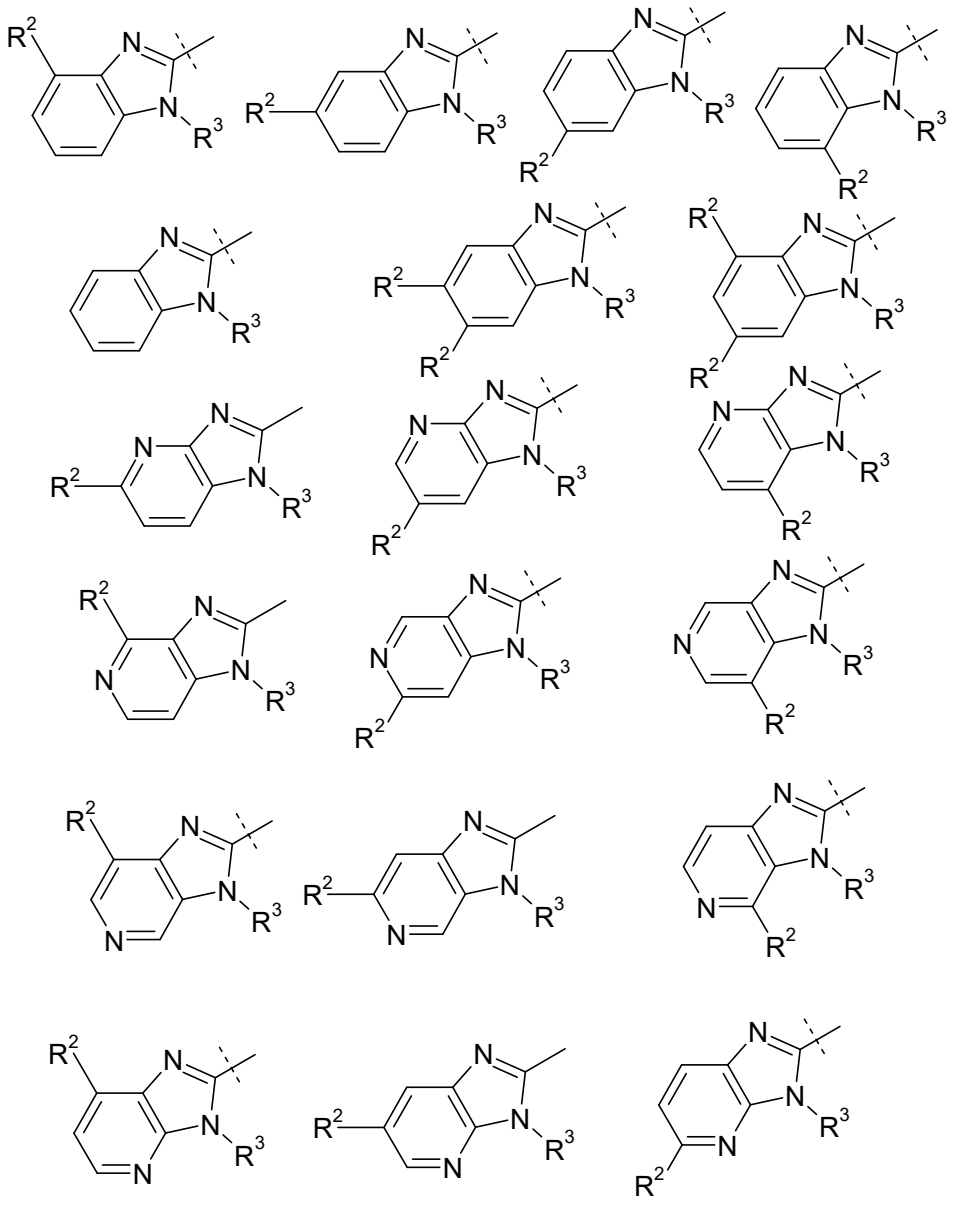


Las modalidades que tienen $Y^1 = NR^3$ (es decir un átomo de nitrógeno sustituido con R^3) incluyen:



en donde R^2 es uno o más sustituyentes opcionales como se definió anteriormente, y R^3 es como se definió anteriormente.

Otras modalidades que tienen $Y^1 = NR^3$ incluyen:

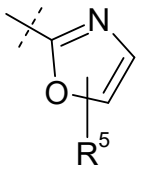


en donde R^2 es un sustituyente como se definió anteriormente, y R^3 es como se definió anteriormente.

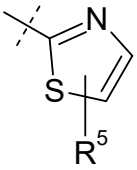
El grupo Ar^2

Ar^2 es un sistema de anillos seleccionado del Grupo (i), Grupo (ii), y Grupo (iii), en donde:

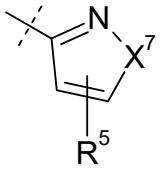
Grupo (i) es es un sistema de anillos heteroarilo de 5 miembros seleccionado de cualquiera de los grupos de (IIa) a (IIm):



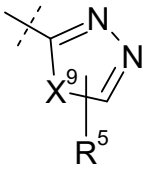
(IIa)



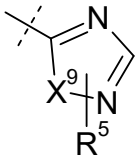
(IIb)



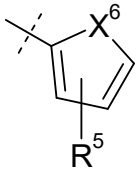
(IIc)



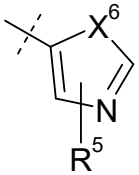
(IId)



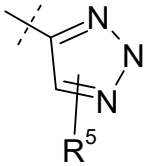
(IIe)



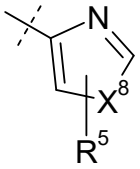
(IIf)



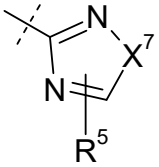
(IIg)



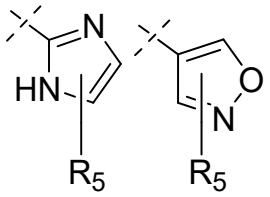
(IIh)



(IIi)



(IIj)



(IIj) (IIm)

en donde X^6, X^7, X^8, y X^9 se selecciona cada uno independientemente de O, S, y NH.

El(los) sustituyente(s) R^5 es (son) opcional(es), lo que significa que (ellos) pueden estar presentes o no. En una modalidad, R^5 está ausente, lo que significa que el anillo de Ar^2 no se sustituye. Cuando está presente, R^5 puede conectarse con cualquier átomo de carbono o nitrogeno adecuado del anillo de Ar^2. En modalidades que tienen dos o más sustituyentes R^5 en el anillo Ar^2, los sustituyentes R^5

pueden ser iguales o diferentes. R^5, cuando está presente, es uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno tales como flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo, haloC_{1-4}alquilo tal como trifluorometilo, C_{1-4}alcoxi tales como metoxi, etoxi o isopropoxi, –C_{1-4}alquilC_{1-4}alcoxi tales como $–CH_2CH_2OCH_3$, $–CO_2R^6$ tales como CO_2H, CO_2CH_3 o $CO_2CH_2CH_3$, y –L–Q en donde:

L es un grupo de unión seleccionado de un enlace directo, C_{1-3}alquileno tales como metileno, etileno o propileno y –CO– (un grupo carbonilo); y

Q es un grupo seleccionado de $NR^{5A}R^{5B}$, C_3cicloalquilo (ciclopropilo) y heterociclilo de 4–7 miembros tales como pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, y

en donde el anillo heterociclilo de 4–7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno tales como flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo, C_{1-4}alcoxi tales como metoxi, etoxi o isopropoxi y CO_2R^6 tales como CO_2H, CO_2CH_3 o $CO_2CH_2CH_3$;

R^{5A} y R^{5B} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo, C_{3-7}cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, COR^7 tales como CO_2CH_3 o $CO_2CH_2CH_3$, –C_{1-4}alquilo–NR^8R^9 tales como $–CH_2NHCH_3$, $–CH_2N(CH_3)_2$ o $–CH_2CH_2N(CH_3)_2$, –C_{1-4}alquilC_{1-4}alcoxi tales como $–CH_2CH_2OCH_3$, fenilo y heteroarilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, o pirazolilo de 5 o 6 miembros en donde los anillos de fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno tales como flúor, cloro, bromo o yodo, y C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo; o

R^{5A} y R^{5B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unido, juntos se unen para formar un grupo amino cíclico tales como pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, cuyo grupo amino cíclico se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionado de halógeno tales como flúor, cloro, bromo o yodo, C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo, C_{1-4}alcoxi tales como metoxi, etoxi o isopropoxi, ciano, y CO_2R^6 tales como CO_2H, CO_2CH_3 o $CO_2CH_2CH_3$,

R^6 es hidrógeno, C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo o un metal alcalino tales como sodio o potasio;

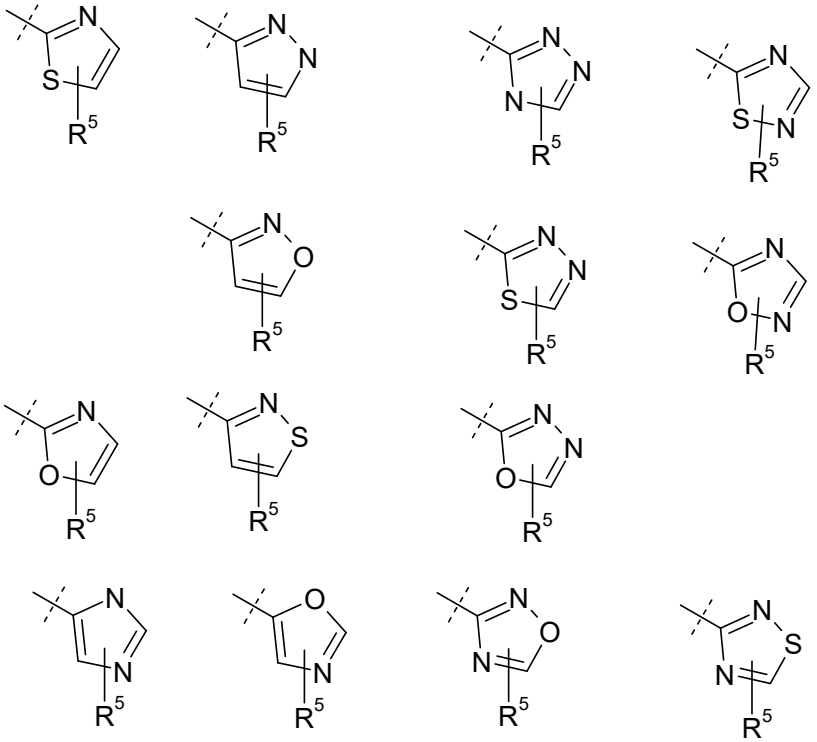
R^7 es C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo

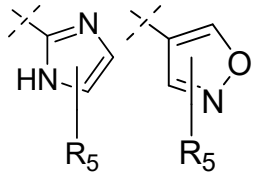
R^8 y R^9 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno y C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo;

En una modalidad, R^5 se selecciona independientemente de cualquier uno de flúor, cloro, metilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, CO_2Et, $–NR^{5A}R^{5B}$, $–CONR^{5A}R^{5B}$, $–CH_2NR^{5A}R^{5B}$, y un sistema de anillos seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, cualquiera de cuyos anillos se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionado de flúor, cloro, metilo, metoxi, ciano, y $CO_2{}^t$bu, y en donde R^{5A} y R^{5B} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, $–COCH_3$, $–CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2OCH_3$, fenilo, y piridilo, cuyo anillo ya sea fenilo, o piridilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionado de flúor, cloro, y metilo; o R^{5A} y R^{5B} que junto con el átomo de nitrógeno al que están unido forman un grupo amino cíclico seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, cualquiera de cuyos anillos se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionado de flúor, metilo, metoxi, ciano, y $CO_2{}^t$bu.

En una modalidad, R^5 se selecciona independientemente de cualquier uno de flúor, cloro, metilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, CO_2Et, $–NR^{5A}R^{5B}$, $–CONR^{5A}R^{5B}$, $–CH_2NR^{5A}R^{5B}$, y un sistema de anillos seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, cualquiera de cuyos anillos se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionado de flúor, cloro, metilo, metoxi, ciano, y $CO_2{}^t$bu; en donde R^{5A} y R^{5B} se definen como en el párrafo anterior.

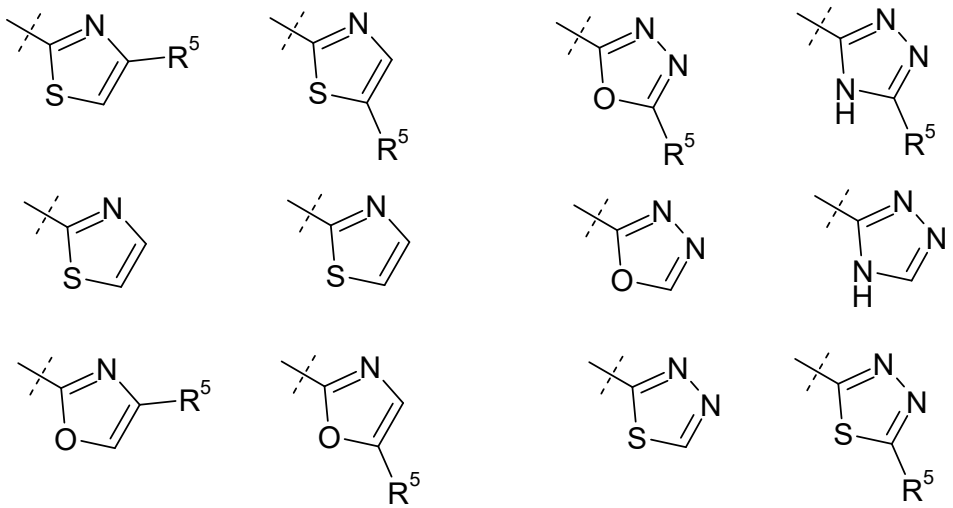
En una modalidad, Ar^2 se selecciona de los sistemas de anillos siguientes:

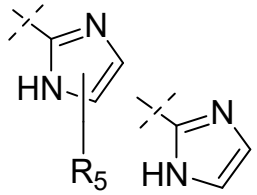




en donde R^5 es uno o más sustituyentes opcionales como se definió anteriormente.

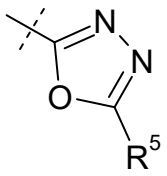
En una modalidad, Ar^2 se selecciona de los sistemas de anillos siguientes:





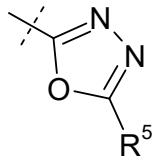
en donde R^5 es un sustituyente como se definió anteriormente.

En una modalidad, Ar^2 es el sistema de anillos siguiente:



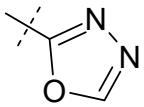
en donde R^5 es un sustituyente como se definió anteriormente.

En una modalidad, Ar^2 es el sistema de anillos siguiente:

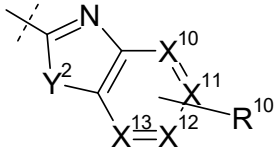


en donde R^5 es C_{1-4}alquilo tales como metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, $–CONR^{5A}R^{5B}$ o $–CH_2NR^{5A}R^{5B}$.

En una modalidad, Ar^2 es el sistema de anillos siguiente:



Grupo (ii) es un sistema de anillos heteroarilos bicíclicos 5,6-fusionados que tiene la fórmula (III):



(III)

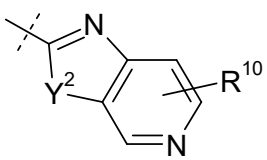
en donde Y^2 se selecciona de O y NR^{5C}.

R^{5C} es hidrógeno o C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo. En una modalidad R^{5C} es hidrógeno (es decir H). En una modalidad alternativa, R^{5C} es metilo.

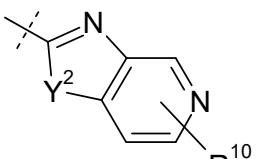
X^{10}, X^{11}, X^{12}, y X^{13} se selecciona cada uno independientemente de N y CH;

R^{10} es uno o más sustituyentes opcionales cada uno seleccionado independientemente de halógeno tales como flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo, haloC_{1-4}alquilo tal como trifluorometilo, C_{1-4}alcoxi tales como metoxi, etoxi o isopropoxi, y $–CO_2R^4$ tales como CO_2CH_3, o $CO_2CH_2CH_3$ en donde R^4 es C_{1-4}alquilo. En una modalidad, R^{10} se selecciona independientemente de cualquier uno de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, y CO_2CH_3.

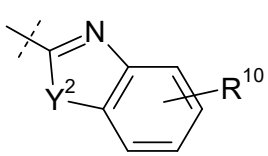
En una modalidad, Ar^2 se selecciona de cualquier una fórmula (IIIa), (IIIb), y (IIIc):



(IIIa)



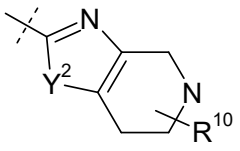
(IIIb)



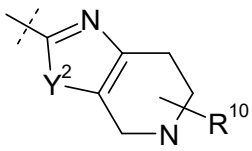
(IIIc)

en donde Y^2 se selecciona de O y NR^{5C}; y R^{10} es como se definió anteriormente.

Grupo (iii) es un sistema de anillo biciclíco 5,6-fusionado que tiene la fórmula (IVa) o (IVb)



(IVa)



(IVb)

en donde Y^2 se selecciona de O y NR^{5C}; y

R^{10} es uno o más sustituyentes opcionales cada uno seleccionado independientemente de halógeno tales como flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, o terc-butilo, haloC_{1-4}alquilo tal como trifluorometilo, C_{1-4}alcoxi tales como metoxi, etoxi o isopropoxi, y $–CO_2R^4$ tales como CO_2CH_3, o $CO_2CH_2CH_3$ en donde R^4 es C_{1-4}alquilo. En una modalidad, R^{10} se selecciona independientemente de cualquier uno de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, y CO_2CH_3. El sustituyente R^{10} puede presentarse sobre el átomo de nitrógeno del anillo de 6 miembros y/o en uno o más átomos de carbono en el anillo de 6 miembros.

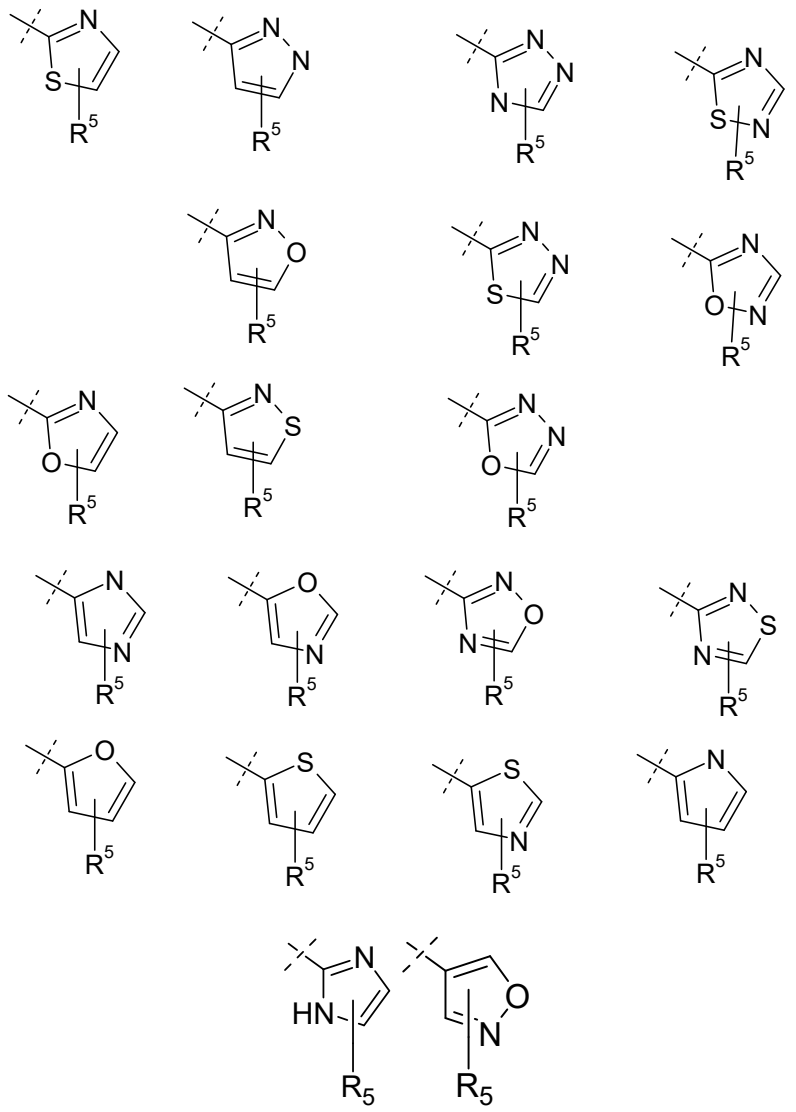
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es uno de los ejemplos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En las siguientes modalidades, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad antibacteriana sorprendentemente alta, así como propiedades farmacocinéticas ventajosas tales como alta unión a plasma y bajos niveles de toxicidad. En particular, tales efectos son más pronunciados cuando el compuesto de fórmula (I) tiene Ar^1 en donde Y^1 es O y como se ejemplifica en las siguientes modalidades y Ar^2 se selecciona de entre el Grupo (i), en particular oxadiazol como se ejemplifica en las siguientes modalidades, en donde R^5 se selecciona de metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, $–CONR^{5A}R^{5B}$ y $–CH_2NR^{5A}R^{5B}$, y con preferencia superlativa, en donde R^5 está ausente de modo que el anillo Ar^2 no está sustituido. Dichos compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de cualquier enfermedad bacteriana. En particular, dichos compuestos

se utilizan en el tratamiento o la profilaxis de la infección o intoxicación con, o una enfermedad causada por, *Neisseria gonorrhoeae*.

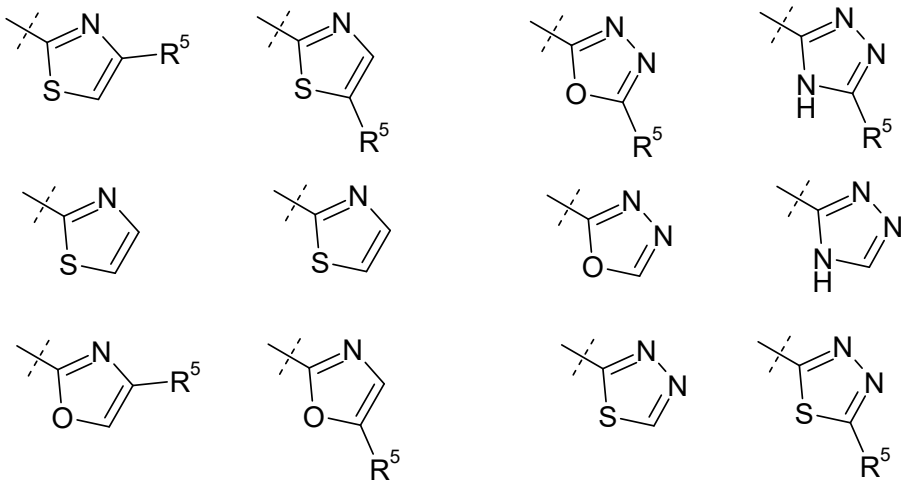
En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (I) tiene Ar^1 = (A1) en donde Y^1 es O, R^1 es H y Ar^2 se selecciona de entre el Grupo (i).

En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (I) tiene Ar^1 = (A1), en donde Y^1 es O, R^1 es H y Ar^2 se selecciona de uno de los siguientes grupos:



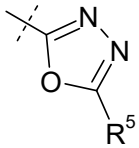
en donde R^5 es como se definió anteriormente.

En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (I) tiene Ar^1 = (A1), en donde Y^1 es O, R^1 es H y Ar^2 se selecciona de uno de los siguientes grupos:



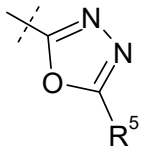
en donde R^5 es como se definió anteriormente.

En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (I) tiene Ar^1 = (A1), en donde Y^1 es O, R_1 es H y Ar^2 es el siguiente grupo:



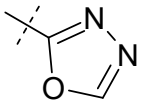
en donde R^5 es como se definió anteriormente.

En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (I) tiene Ar^1 = (A1), en donde Y^1 es O, R^1 es H y Ar^2 es el siguiente grupo:

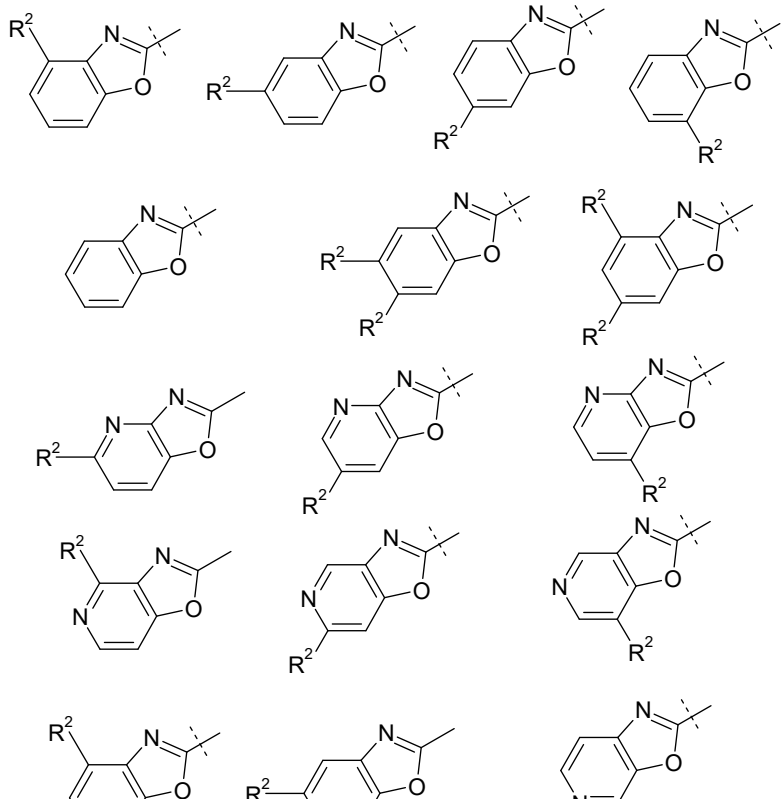


en donde R^5 es C_{1-4}alquilo tales como metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, $–CONR^{5A}R^{5B}$ o $–CH_2NR^{5A}R^{5B}$.

En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (I) tiene Ar^1 = (A1), en donde Y^1 es O, R^1 es H y Ar^2 es el siguiente grupo:

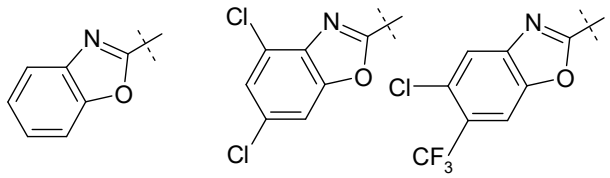


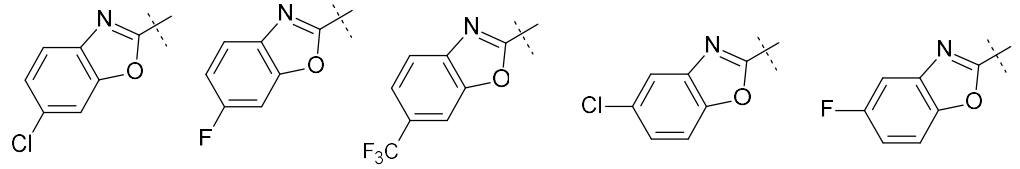
En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (I) tiene Ar^2 seleccionado de entre el Grupo (i), R^1 es H y Ar^1 se selecciona de uno de los siguientes grupos:

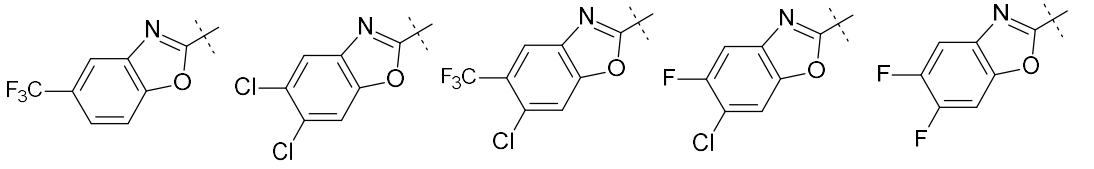


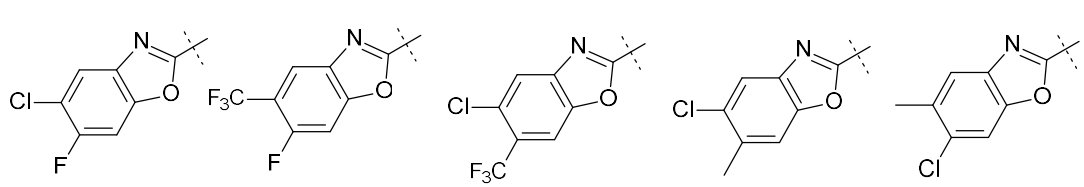
en donde R^2 es como se definió anteriormente.

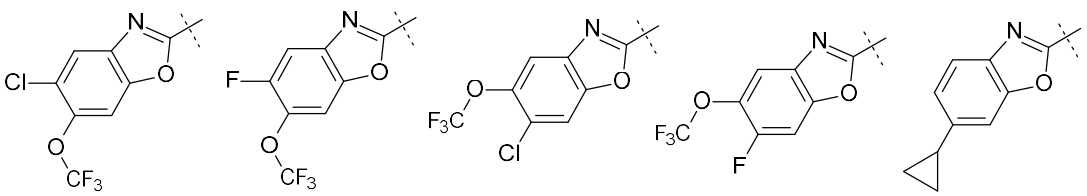
En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (I) tiene Ar^2 seleccionado de entre el Grupo (i), R^1 es H y Ar^1 se selecciona de los grupos siguientes:



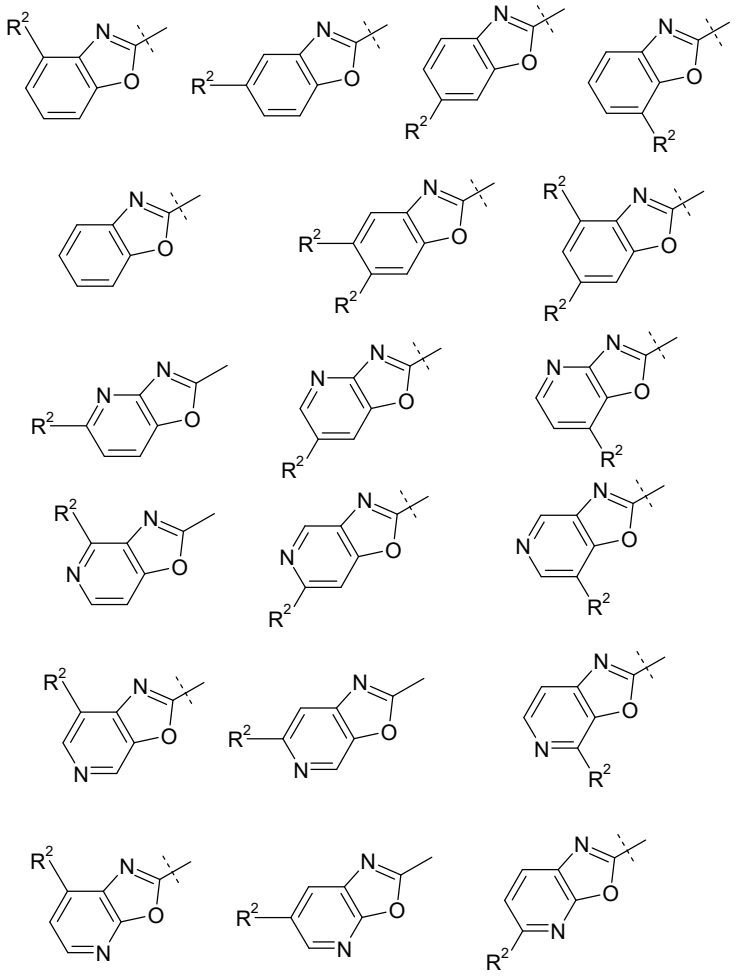






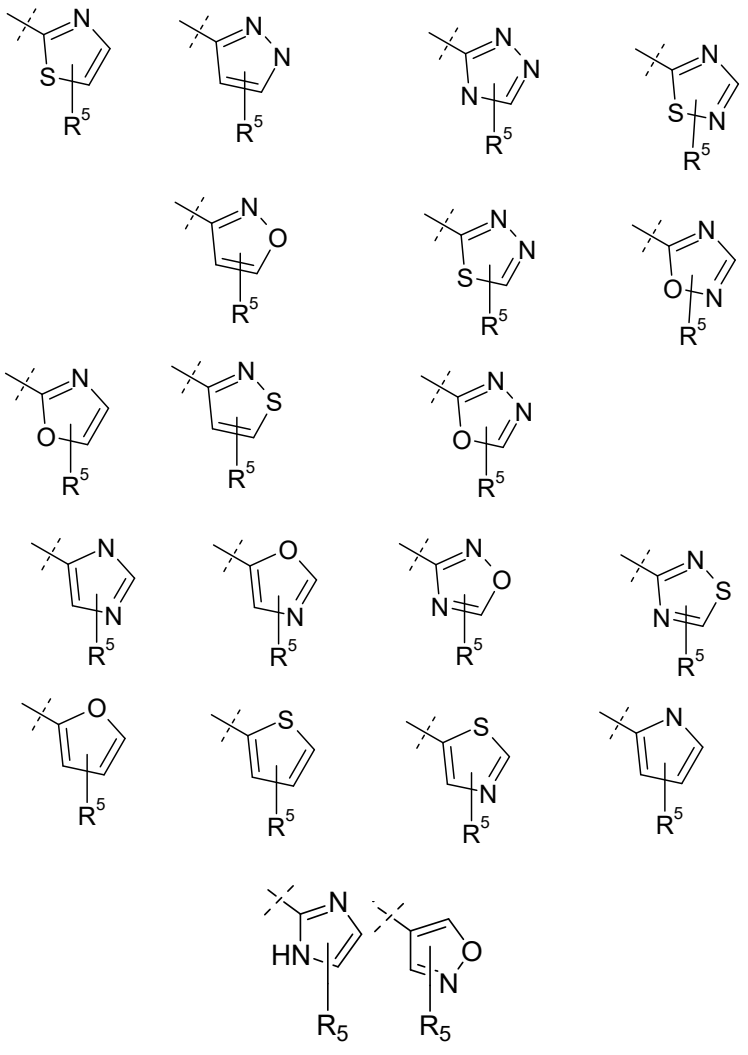


En una modalidad particular, Ar^1 se selecciona de uno de los siguientes grupos:



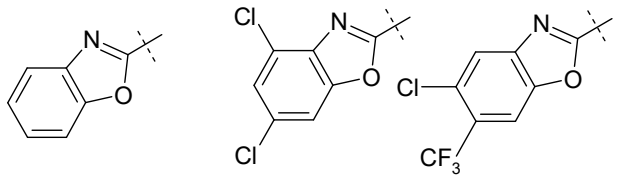
,

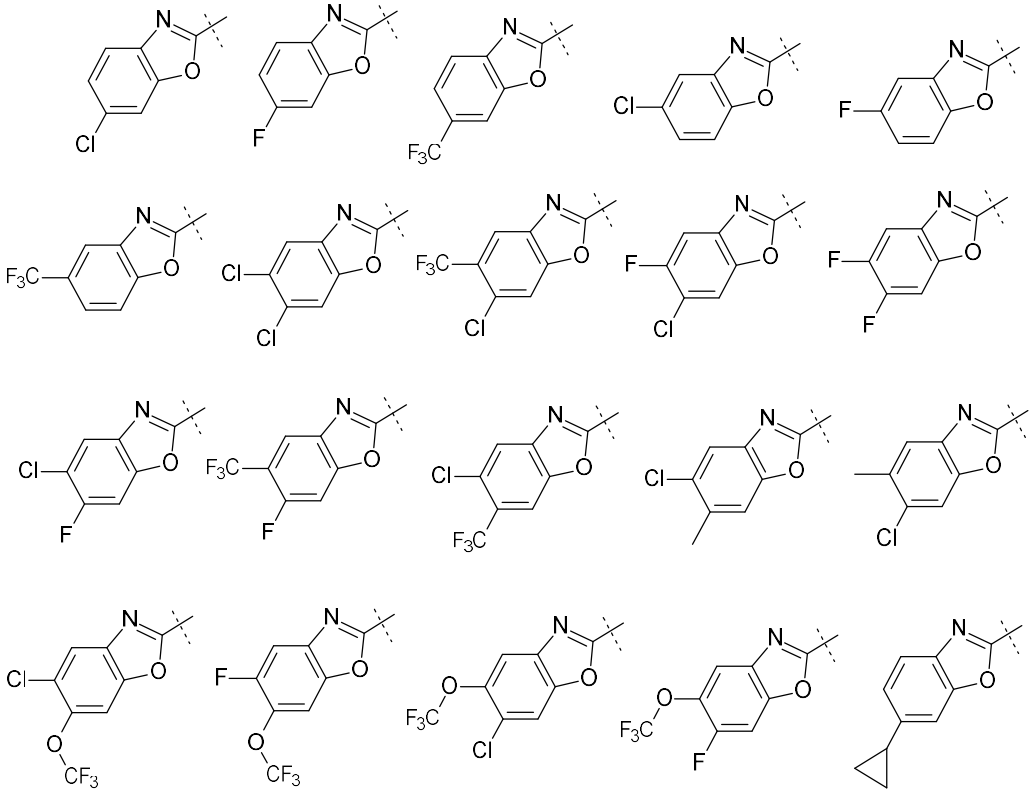
R^1 es H y Ar^2 se selecciona de uno de los siguientes grupos:



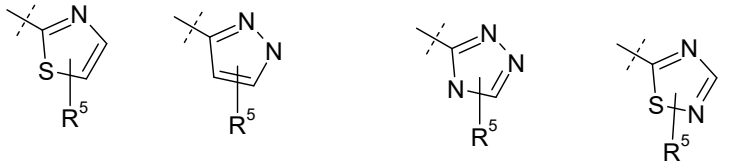
en donde R^2 y R^5 son como se definieron anteriormente.

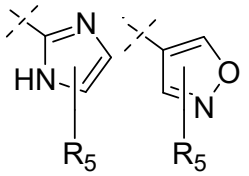
En una modalidad particular, Ar^1 se selecciona de uno de los siguientes grupos:





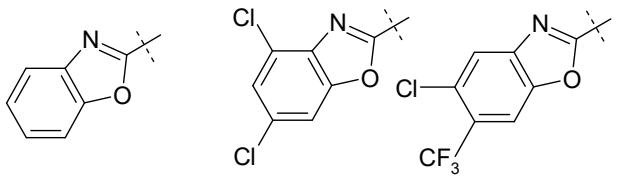
R^1 es H y Ar^2 se selecciona de uno de los siguientes grupos:

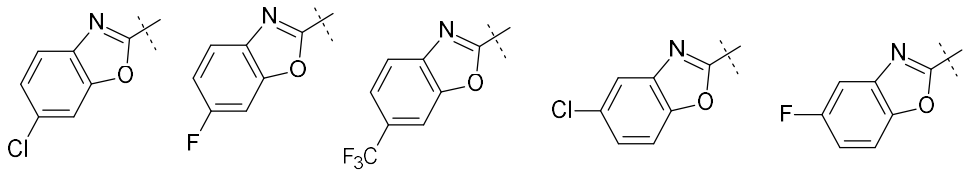


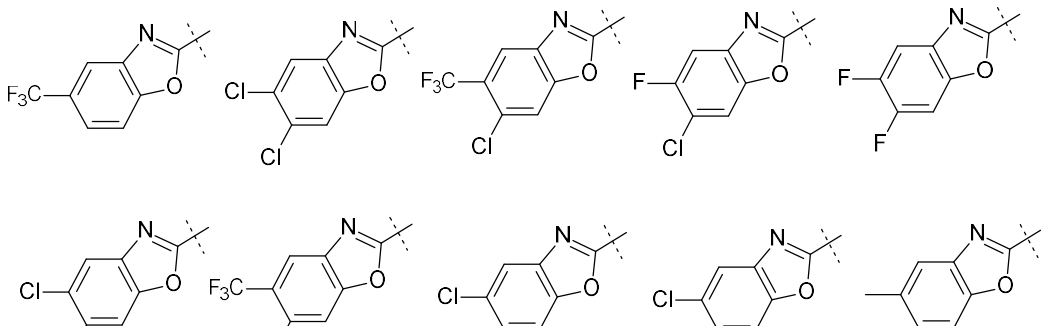


en donde R^5 es como se definió anteriormente.

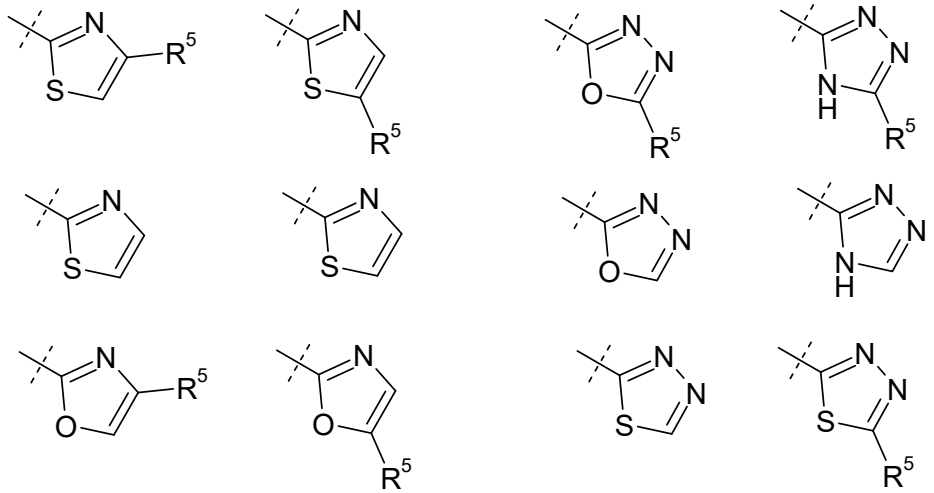
En una modalidad particular, Ar^1 se selecciona de cualquier uno de los siguientes grupos:





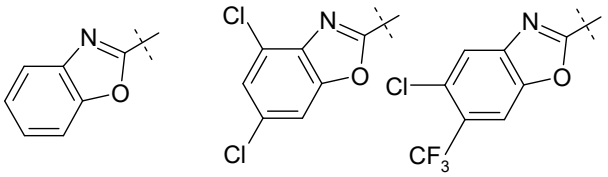


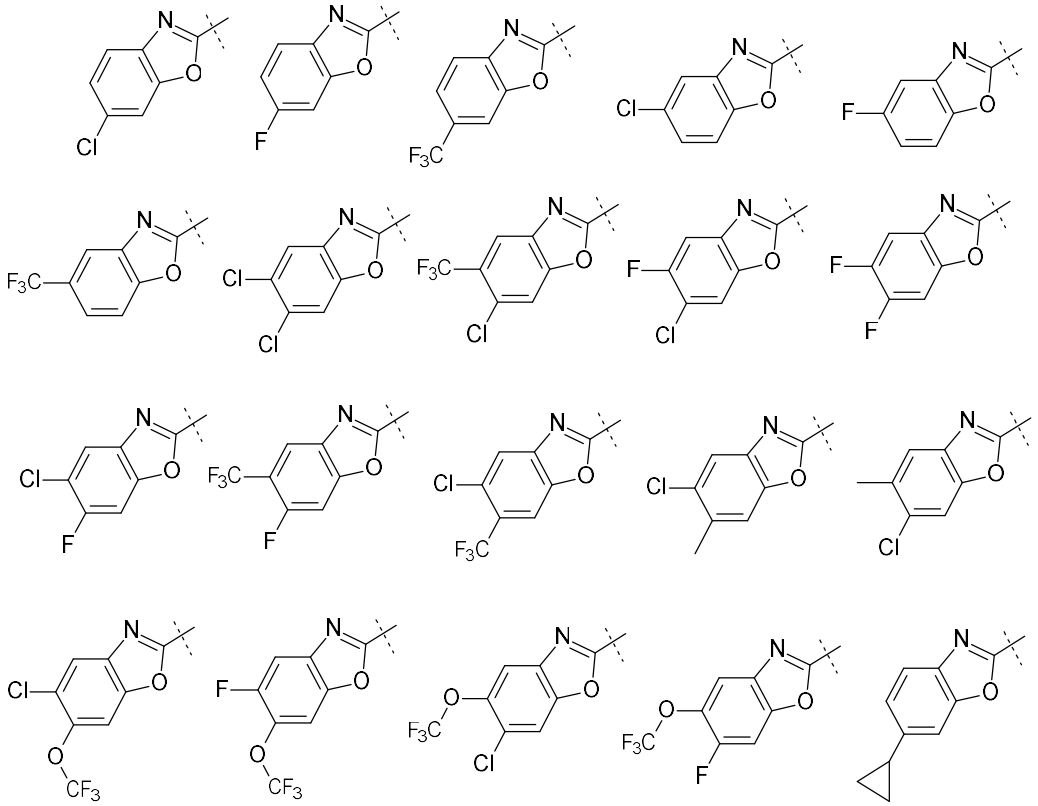
R^1 es H y Ar^2 se selecciona de cualquiera de los siguientes grupos:



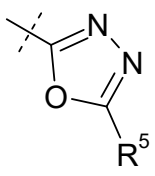
en donde R^5 es como se definió anteriormente.

En una modalidad particular, Ar^1 se selecciona de cualquier uno de los siguientes grupos:



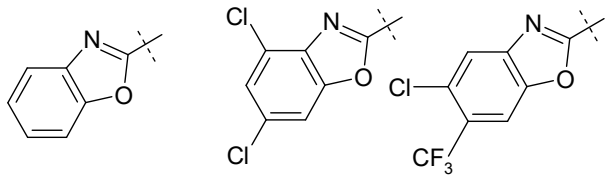


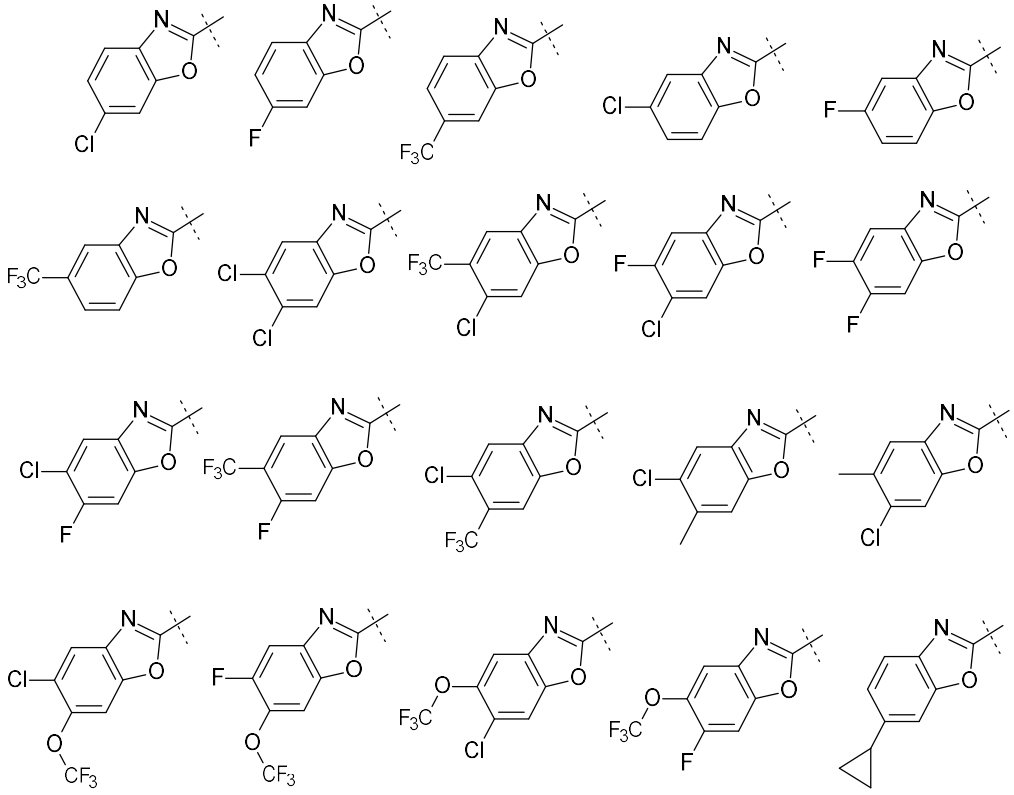
R^1 es H y Ar^2 es el siguiente grupo:



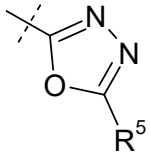
en donde R^5 es como se definió anteriormente.

En una modalidad particular, Ar^1 se selecciona de cualquier uno de los siguientes grupos:



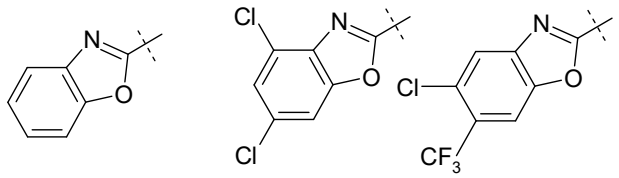


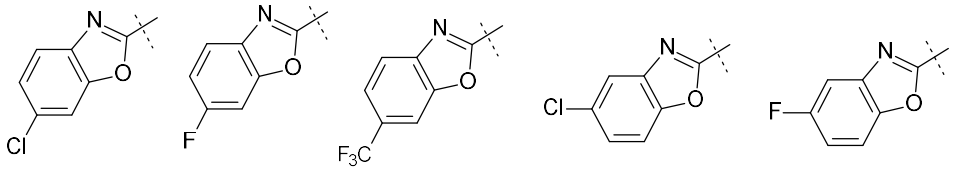
R^1 es H y Ar^2 es el siguiente grupo:

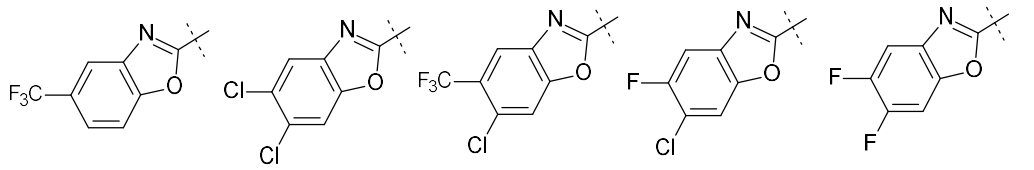


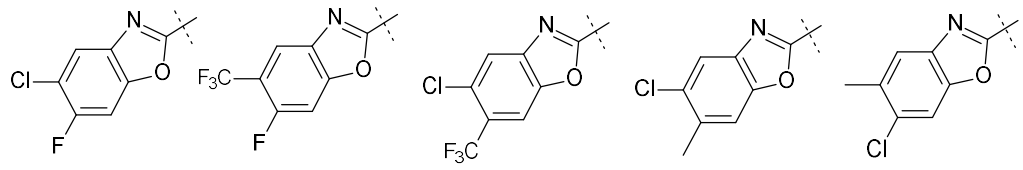
en donde R^5 es C_{1-4}alquilo tales como metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, terc–butilo, ciclopropilo, –$CONR^{5A}R^{5B}$ o –$CH_2NR^{5A}R^{5B}$.

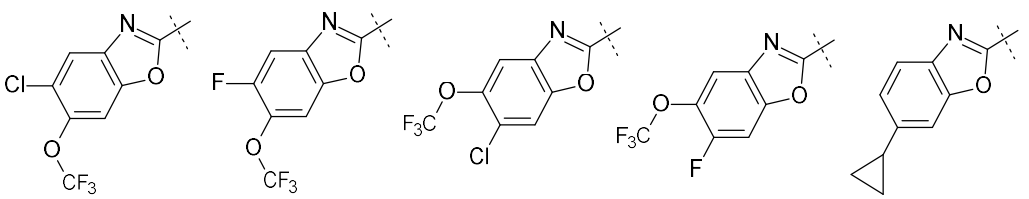
En una modalidad particular, Ar^1 se selecciona de cualquier uno de los siguientes grupos:



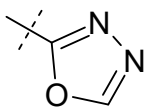








R^1 es H en donde Ar^2 es el siguiente grupo:



Actividad biológica de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden exhibir: (a) actividad antibacteriana de amplio espectro (es decir, contra bacterias Gram positivas y Gram negativas); (b) actividad de espectro estrecho (es decir, contra bacterias Gram positivas o Gram negativas); o (c) actividad específica (es decir, contra una sola especie bacteriana).

Aplicaciones médicas

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de un amplio intervalo de enfermedades. Por lo tanto, la invención contempla los compuestos como se describen en la presente para su uso en la medicina (por ejemplo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis), los métodos de tratamiento médico o la profilaxis que implican la administración de los compuestos como se describe en la presente, así como las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos como se describen en la presente.

Los compuestos de la invención encuentran una aplicación particular en las aplicaciones médicas que se describen con más detalle más abajo:

(a) Tratamiento de enfermedades e infecciones bacterianas

La invención encuentra una amplia aplicación en el tratamiento de cualquier infección o enfermedad bacteriana, incluyendo las infecciones y enfermedades de Gram positivas y Gram negativas. Las infecciones y enfermedades de Grampositivas que pueden ser objeto de la invención incluyen aquellas que implican bacterias Gram positivas con alto contenido de G+C y bajo contenido de G+C.

Los ejemplos de bacterias a las que pueden dirigirse los compuestos de la invención incluyen, entre otros, los siguientes: *Helicobacter pylori*, *Borelia burgdorferi*, *Legionella pneumophilia*, *Mycobacterium* spp (por ejemplo *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansaii* y *M. gordonae*), *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* (Grupo A Streptococcus), *Streptococcus agalactiae* (Grupo B Streptococcus), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*, cualquiera de las especies anaeróbicas del género *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Campylobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp. (que incluyen *C. diphtheriae*), *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium*

perfringens, *Clostridium tetani*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella* spp (que incluyen *K. pneumoniae*), *Pasturella multocida*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Streptobacillus monilijormis*, *Treponema pallidium*, *Treponema pertenue*, *Leptospira* spp., *Rickettsia* spp. y *Actinomyces* spp. (que incluyen *A. israelii*).

(b) Objetivos bacterianos ilustrativos de los compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden tener actividad antibacteriana (por ejemplo bacteriostática o bactericida) contra cualquier bacteria.

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden dirigirse a: (a) Bacterias Gram positiva, Gram negativa y/o Gram–variable; (b) bacterias formadoras de esporas; (c) bacterias que no forman esporas; (d) bacterias filamentosas; (e) bacterias intracelulares; (f) aerobios obligatorios; (g) anaerobios obligatorios; (h) anaerobios facultativos; (i) bacterias microaerófilas y/o (f) patógenos bacterianos oportunistas.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención se dirigen a una o más bacterias de los siguientes géneros: *Acinetobacter (por ejemplo, A. baumannii)*; *Aeromonas* (por ejemplo, *A. hydrophila*); *Bacillus* (por ejemplo, *B. anthracis*); *Bacteroides* (por ejemplo, *B. fragilis*); *Bordetella* (por ejemplo, *B. pertussis*); *Borrelia* (por ejemplo, *B. burgdorferi*); *Brucella* (por ejemplo, *B. abortus, B. canis, B. melitensis* y *B. suis*); *Burkholderia* (por ejemplo, *B. cepacia* complex); *Campylobacter* (por ejemplo, *C. jejuni*); *Chlamydia* (por ejemplo, *C. trachomatis, C. suis* y *C. muridarum*); *Chlamydophila* (por ejemplo, (por ejemplo, *C. pneumoniae, C. pecorum, C. psittaci, C. abortus, C. felis y C. caviae*); *Citrobacter* (por ejemplo, *C. freundii*); *Clostridium* (por ejemplo, *C. botulinum, C. difficile, C. perfringens* y *C. tetani*); *Corynebacterium* (por ejemplo, *C. diphteriae* y *C. glutamicum*); *Enterobacter* (por ejemplo, *E. cloacae* y *E. aerogenes*); *Enterococcus* (por ejemplo, *E. faecalis* y *E. faecium*); *Escherichia* (por ejemplo, *E. coli*); *Flavobacterium*; *Francisella* (por ejemplo, *F. tularensis*); *Fusobacterium* (por ejemplo, *F. necrophorum*); *Haemophilus* (por ejemplo, *H. somnus*, *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*); *Helicobacter* (por ejemplo, *H. pylori*); *Klebsiella* (por ejemplo, *K. oxytoca* y *K. pneumoniae*), *Legionella* (por ejemplo, *L. pneumophila*); Leptospira (por ejemplo, *L. interrogans*); *Listeria* (por ejemplo, *L. monocytogenes*); *Moraxella* (por ejemplo, *M. catarrhalis*); *Morganella* (por ejemplo, *M. morganii*); *Mycobacterium* (por ejemplo, *M. leprae* y *M. tuberculosis*); *Mycoplasma* (por ejemplo, *M. pneumoniae*); *Neisseria* (por ejemplo, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*); *Pasteurella* (por ejemplo, *P. multocida*); *Peptostreptococcus*; *Prevotella*; *Proteus* (por ejemplo, *P. mirabilis* y *P. vulgaris*), *Pseudomonas* (por ejemplo, *P. aeruginosa*); *Rickettsia* (por ejemplo, *R. rickettsii*);

Salmonella (por ejemplo, *S. typhi* y *S. typhimurium*); *Serratia* (por ejemplo, *S. marcesens*); *Shigella* (por ejemplo, *S. flexnaria, S. dysenteriae* y *S. sonnei*); *Staphylococcus* (por ejemplo, *S. aureus, S. haemolyticus, S. intermedius, S. epidermidis* y *S. saprophyticus*); *Stenotrophomonas* (por ejemplo, *S. maltophila*); *Streptococcus* (por ejemplo, *S. agalactiae, S. mutans, S. pneumoniae* y *S. pyogenes*); *Treponema* (por ejemplo *T. pallidum*); *Vibrio* (por ejemplo, *V. cholerae*) y *Yersinia* (por ejemplo, *Y. pestis*).

Los compuestos de la invención pueden usarse para atacar las bacterias resistentes a múltiples fármacos, que incluyen, pero no se limitan a, las cepas bacterianas resistentes a la penicilina, resistentes a la meticilina, resistentes a la quinolona, resistentes a los macrólidos y/o resistentes a la vancomicina , incluyendo por ejemplo *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, meticilina, macrólido, vancomicina y/o quinolona; *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina, meticilina, macrólido, vancomicina, y/o quinolona; *Streptococcus pyogenes* resistente a penicilina, meticilina, macrólido, vancomicina, y/o quinolona; y Enterococos resitestente a penicilina, meticilina, macrólido, vancomicina, y/o quinolona.

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse también para dirigirse a MRSA, por ejemplo, seleccionados de cualquiera de C–MSRA1, C–MRSA2, C–MRSA3, C–MSRA4, MRSA belga, MRSA suizo y cualquiera de las cepas EMRSA.

Los compuestos de la invención pueden usarse para dirigirse a bacterias Gram positivas con alto contenido de G+C. El término “bacterias con alto contenido de G+C” es un término de la técnica que define una clase particular de bacterias evolutivamente relacionadas. La clase incluye *Micrococcus* spp. (por ejemplo, *M. luteus*), *Mycobacterium* spp. (por ejemplo una micobacteria de crecimiento rápido o lento, por ejemplo *M. tuberculosis, M. leprae, M. smegmatis* o *M. bovis*), *Streptomyces* spp. (por ejemplo *S. rimosus* y *S. coelicolor*) y *Corynebacterium* spp. (por ejemplo, *C. glutamicum*).

Los compuestos de la invención pueden usarse para dirigirse a bacterias Gram positivas con bajo contenido de G+C. El término “bacterias con bajo contenido de G+C” es un término de la técnica que define una clase particular de bacterias evolutivamente relacionadas. La clase incluye miembros del filo Firmicutes, incluyendo, por ejemplo, *Staphylococcus* spp. y *Bacillus* spp.

(c) Enfermedades bacterianas objetivo ilustrativas

Cualquier enfermedad bacteriana puede tratarse con el uso de los compuestos de la invención.

Se prefiere el tratamiento o la profilaxis de la infección o intoxicación con, o una enfermedad causada por, una bacteria seleccionada de: *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Neisseria gonorrhoeae.*

Particularmente preferido es el tratamiento o profilaxis de la infección o intoxicación con, o una enfermedad causada por, *Neisseria gonorrhoeae.*

Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad bacteriana seleccionada entre: ántrax (por ejemplo, ántrax cutáneo, ántrax pulmonar y ántrax gastrointestinal); neumonia bacteriana; tos ferina; Enfermedad de Lyme; brucelosis; enteritis aguda; botulismo; tétanos; difteria; tularemia; Síndrome de Lemierre; Enfermedad del legionario; lepra (enfermedad de Hansen); tuberculosis, meningitis, sífilis, gangrena gaseosa, escarlatina, erisipela, fiebre reumática, faringitis estreptocócica, síndrome de shock tóxico, listeriosis, enfermedad de Whipple, eritrasma, nocardiosis, maduromicosis, complejo de Ghon, enfermedad de Pott, Foco de Rich, escrófula, enfermedad de Bazin, lupus vulgaris, síndrome de Lady Windermere, úlcera de Buruli, pian, fiebre recurrente, boca de trinchera, fiebre por mordedura de rata, leptospirosis, neumonía micoplásmica, infección por ureaplasma, psitacosis, clamidia, linfogranuloma venéreo, tracoma, rickettsiosis, fiebre del tifus, fiebre manchada, fiebre manchada de las montañas rocosas, fiebre botonosa, viruela de rickettsia, ehrlichiosis (incluyendo ehrlichiosis granulocítica humana y ehrlichiosis monocítica humana), Fiebre Q, Bartonella, Orientia, angiomatosis bacilar, síndrome de Waterhouse–Friderichsen, gonorrhea, burkholderiales, muermo, melioidosis pertusis, fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea, salmonelosis, rinoscleroma, donovanosis, shigelosis, pasteurelosis, fiebre purpúrica brasileña, chancro, actinobacilosis, cólera, campilobacteriosis, bronquitis, sinusitis, laringitis, otitis media, bronquitis, colitis por C. difficile, cervicitis, endocarditis, uretritis gonocócica, inhalación de ántrax, infecciones intraabdominales, meningitis, osteomielitis, otitis media, faringitis, neumonía, protatitis, bronquitis, colitis por C. difficile, cervicitis, septicemia, infecciones de la piel y tejido blando, infecciones del tracto urinario, sepsis (incluyendo la sepsis relacionada con el catéter), neumonía adquirida en el hospital, infección ginecológica, infección del tracto respiratorio (RTI), enfermedad sexualmente trasmitida, infección del tracto urinario, exacerbación aguda de la bronquitis crónica (ACEB), otitis media aguda, sinusitis aguda, una infección causada por la bacteria resistente al fármaco, infección de piel y estructura de piel, neutropenia febril, cervicitis gonocócica, infecciones del tracto respiratorio alto y bajo, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones pulmonares adquiridas en el hospital, infecciones óseas y articulaciones, infecciones

del tracto respiratorio, otitis media aguda bacteriana, pielonefritis, infecciones intraabdominales, abscesos profundos, infecciones del sistema nervioso central, bacteremia, infecciones de las heridas, peritonitis, infecciones después de quemaduras, infecciones del tracto urogenital, infecciones del tracto gastrointestinal, enfermedad pélvica inflamatoria; infecciones intravasculares y plagas.

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos, incluyendo las infecciones causadas por cepas bacterianas resistentes a la penicilina, resistentes a la meticilina, resistentes a la quinolona, resistentes a los macrólidos y/o resistentes a la vancomicina. Las infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos a tratar con el uso de los métodos de la invención incluyen, por ejemplo, infecciones por Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina, meticilina, macrólido, vancomicina y/o quinolona; Staphylococcus aureus resistente a a penicilina, meticilina, macrólido, vancomicina y/o quinolona; Streptococcus pyogenes resistente a penicilina, meticilina, macrólido, vancomicina y/o quinolona; y enterococos resistentes a penicilina, meticilina, macrólido, vancomicina y/o quinolona.

Los compuestos de la invención pueden usarse también para tratar enfermedades que se originan de la infección con MRSA, por ejemplo, seleccionados de cualquiera de C–MSRA1, C–MRSA2, C–MRSA3, C–MSRA4, MRSA belga, MRSA suizo y cualquiera de las cepas EMRSA. En consecuencia, la invención encuentra por lo tanto, utilidad en el tratamiento o profilaxis de infecciones mediadas por bacterias resistentes a fármacos y en el tratamiento o profilaxis de las infecciones nosocomiales.

Los compuestos de la invención pueden usarse también para tratar enfermedades micobacterianas. El término “enfermedad micobacteriana” define cualquier enfermedad, trastorno, patología, síntoma, afección clínica o síndrome en el que las bacterias del género *Mycobacterium* (es decir micobacterias) actúan como agentes etiológicos o en las que la infección con micobacterias se involucra, detecta o participa. Puede tratarse cualquier infección micobacteriana, incluyendo aquellas en las que participan bacterias del complejo Mycobacterium avium (MAC). Este término define una clase de bacterias relacionadas genéticamente que pertenecen al género Mycobacterium *Mycobacterium* e incluye *Mycobacterium avium* subspecies *avium* (MAA), *Mycobacterium avium* subspecies *hominis* (MAH), y *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) junto con la genéticamente distinta *Mycobacterium avium intracelular* (MAI).

El término el término incluye las diversas formas de tuberculosis (TB), lepra, linfadenitis pediátrica y úlceras cutáneas micobacterianas. El término cubre las afecciones micobacterianas que

surgen de o se asocian con la infección por micobacterias no tuberculosas así como micobacterias tuberculosas.

Por lo tanto, la invención encuentra una aplicación particular en el tratamiento y la profilaxis de una afección micobacteriana seleccionada de:

- Infecciones por micobacterias relacionadas con el SIDA
- Infección por micobacterias en pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, dependiente de malignidad, receptor de un trasplante de órgano, inmunoablación o administración de esteroides)
- TB pulmonar
- TB extrapulmonar (que incluye, pero no se limita a, TB miliar, TB del sistema nervioso central, TB pleural, TB pericardital, TB genitourinaria, TB gastrointestinal, TB peritonital y TB de los huesos y articulaciones).
- Infección micobacteriana latente (persistente o asintomática)
- Enfermedad micobacteriana activa
- MDR–TB (TB multifármaco resistente)
- XDR–TB (TB extensiva resistente a los fármacos o TB extrema con resistencia a los fármacos): esta es una clase recientemente reconocida de MDR-TB que muestra resistencia a tres o más de las seis clases principales de fármacos de segunda línea.

Los compuestos de la invención pueden por lo tanto usarse en combinación con uno o más compuestos adicionales útiles para el tratamiento de la TB. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen, entre otros, isoniazida, rifamicina y sus derivados, pirazinamida, etambutol, cicloserina, etionamida, estreptomicina, amikacina, kanamicina, capreomicina, ácido aminosalicílico y fluoroquinolonas, tales como levofloxacino, moxifloxacino o gatifloxacino. Los ejemplos de derivados de rifamicina incluyen rifampicina, rifabutina y rifapentina.

Otras infecciones que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen aquellas que involucran

Corynebacterium spp. (que incluyen *Corynebacterium diphtheriae*), *Tropherymawhippelii*, *Nocardia* spp. (que incluyen *Nocardia asteroides* y *Nocardia brasiliensis*), *Streptomyces* spp. (que incluyen *Streptomyces griseus*, *Streptomyces paraguayensis* y *Streptomyces somaliensis*), *Actinomadura* spp., *Nocardiopsis* spp., *Rhodococcus* spp., *Gordona* spp.,*Tsukamurella* spp. y *Oerskovia* spp. así como otros organismos patógenos del grupo referido como bacterias Gram-

positivas con alto contenido de G+C. Otras infecciones que pueden tratarse incluyen aquellas que involucran las bacterias patógenas Gram-positivas de bajo contenido de G+C.

(d) Tratamiento de la intoxicación bacteriana

La enfermedad o infección bacteriana puede implicar intoxicación con una o más toxinas bacterianas, incluidas por ejemplo endotoxinas, exotoxinas y/o enzimas tóxicas.

Por lo tanto, los compuestos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de la intoxicación bacteriana. En tales modalidades, se prefiere el tratamiento de la intoxicación con endotoxinas bacterianas, exotoxinas y/o enzimas tóxicas, por ejemplo con endotoxinas, exotoxinas y/o enzimas tóxicas producidas por las bacterias descritas en la sección anterior.

Agentes complementarios para su uso en las combinaciones de la invención

(a) General

Además del compuesto de la invención, la invención contempla además el uso de uno o más de los siguientes agentes complementarios como componentes adicionales de la invención.

Por lo tanto, la invención proporciona composiciones que comprenden el compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes complementarios seleccionados de los descritos más abajo.

(b) Agentes antivirales complementarios

Las combinaciones preferentemente comprenden además uno o más agente(s) antiviral(es) auxiliar(es). Dichos agentes antivirales auxiliares pueden seleccionarse de uno o más de: (a) inhibidores de enzimas virales (por ejemplo, seleccionados de (i) inhibidores de proteasa, (ii) inhibidores de helicasa e (iii) inhibidores de la polimerasa); (b) inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido/nucleótido; (c) inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa; (d) inhibidores de la integrasa; (e) inhibidores de la maduración; (f) citoquinas o factores estimulantes de citoquinas; (g) inhibidores de la entrada viral, por ejemplo, seleccionados de: (i) un inhibidor de la unión; (ii) un inhibidor de unión a coreceptor; y (iii) un inhibidor de fusión a membrana.

(c) Agentes antibacterianos complementarios

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con varios agentes antibacterianos, que incluyen, pero no se limitan a, uno o más antibióticos seleccionados de los siguientes:

- Aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina y paromomicina).
- Ansamicinas (por ejemplo, geldanamicina y herbimicina).
- Carbacefémicos (por ejemplo, loracarbef).

- Carbapenémicos (por ejemplo, ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina y meropenem)
- Cefalosporinas (primera generación), que incluyen, por ejemplo, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina/cefalotina y cefalexina).
- Cefalosporinas (segunda generación), que incluyen, por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil y cefuroxima.
- Cefalosporinas (tercera generación), que incluyen, por ejemplo, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona y cefdinir.
- Cefalosporinas (cuarta generación), incluida, por ejemplo, cefepima.
- Glicopéptidos (por ejemplo, vancomicina y teicoplanina).
- Macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina y espectinomicina).
- Monobactámicos (por ejemplo, aztreonam).
- Penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina y ticarcilina).
- Polipéptidos (por ejemplo, bacitracina, polimixina B y colistina).
- Quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina).
- Sulfonamidas (por ejemplo mafenida, prontosil, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol (co-trimoxazol, TMP-SMX)).
- Tetraciclinas (por ejemplo demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina).
- Aminocumarinas (por ejemplo, novobiocina, albamicina, cumermicina y clorobiocina).
- Oxazolidinonas (por ejemplo linezolid y AZD2563).
- Lipopéptidos (por ejemplo daptomicina).
- Estreptograminas (por ejemplo quinupristina/dalfopristina).
- Glicilciclinas (por ejemplo tigeciclina).
- Lantibióticos (por ejemplo Lantibióticos Tipo A (tales como nisina, subtilina, epidermina, mutacina II, mutacina I & III) y Lantibióticos Tipo B (tales como mersacidina, actagardina y cinamicina).

Otros antibióticos adecuados útiles como agentes complementarios incluyen uno o más antibiótico(s) seleccionado(s) de los siguientes: arsfenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincoamicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidina, isoniazida, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, platensimicina, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampina/rifampicina y tinidazol.

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más antibióticos seleccionados de: penicilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, ampicilina, amoxilina, bacampicilina, capreomicina, cicloserina, azlocilina, carbenicilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina, azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, lincomicina, demeclociclina, doxiciclina, etambutol, etionamida, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, quinolona, cinoxacina, ácido nalidíxico, fluoroquinolonas (por ejemplo levofloxacino, moxafloxacino y gatifloxacino, ciprofloxacino, enoxacino, grepafloxacino), kanamicina, levofloxacino, lomefloxacino, norfloxacino, ofloxacino, ácido p–aminosalicílico, esparfloxacino, trovafloxacino, bacitracina, colistina, polimixina B, sulfonamida, trimetoprim– sulfametoxazol, coamoxiclav, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, vancomicina, gentamicina, amikacina, metronidazol, cloramfenicol, estreptomicina, nitrofurantoína, cotrimoxazol, rifamicina y sus derivados (por ejemplo rifampicina, rifabutina y rifapentina), isoniazida, pirazinamida, kirromicina, tiostreptona, micrococcina, ácido fusídico, tiolactomicina y fosmidomicina.

Pueden seleccionarse otros agentes antibacterianos complementarios adecuados de los que se enumeran en la tabla más abajo:

Compuesto	Clase
DU–6859	Fluoroquinolona
Estinoprato de eritromicina	Macrólido
Oritavancina	Glicopéptido
Telavancina	Glicopéptido
Dalbavancina	Glicopéptido
Ceftobiprol medocarilo	Cefalosporina
Tebipenem pivoxilo	Carbapenem
Iclaprim	DHFR
OPT–80	Difimicina
Ceftarolina fosamilo	Cefalosporina
RX–3341	Fluoroquinolona
Cetromicina	Cetólido
TD–1792	Dímero glicopeptídico-β-[illegible]

(d) Agentes antifúngicos complementarios

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con diversos agentes antifúngicos (antimicóticos).

(e) Agentes antiprotozoarios complementarios

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con varios agentes antiprotozoarios, que incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, doxiciclina, mefloquina, metronidazol, eplornitina, furazolidona, hidroxicloroquina, yodoquinol, pentamidina, mebendazol, piperazina, halofantrina, primaquina, pirimetamina, sulfadoxina, doxiciclina, clindamicina, sulfato de quinina, gluconato de quinidina, dihidrocloruro de quinina, sulfato de hidroxicloroquina, proguanilo, quinina, clindamicina, atovacuona, azitromicina, suramina, melarsoprol, eflornitina, nifurtimox, amfotericina B, estibogluconato de sodio, isetionato de pentamidina, trimetoprim–sulfametoxazol, pirimethamina y sulfadiazina.

(f) Otros agentes complementarios

Los compuestos de la invención pueden coadministrarse con una variedad de otros agentes coterapéuticos que tratan o previenen los efectos secundarios derivados del tratamiento antiinfeccioso y/o que se presentan como secuelas de la infección. Los agentes complementarios de este tipo pueden o no tener actividad antiinfecciosa e incluyen, por ejemplo, los PPI y H2RA (como se describió anteriormente).

Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar de manera complementaria con los PPI que incluyen, pero no se limitan a, omeprazol (Losec, Prilosec, Zegerid), lansoprazol (Prevacid, Zoton, Inhibitol), esomeprazol (Nexium), pantoprazol (Protonix, Somac, Pantoloc, Pantozol, Zurcal, Pan) y rabeprazol (Rabecid, Aciphex, Pariet, Rabeloc).

Los compuestos de la invención pueden usarse también de manera complementaria con los H2RA que incluyen, pero no se limitan a, cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zinetac, Zantac), famotidina, (Pepcidine, Pepcid), roxatidina (Roxit) y nizatidina (Tazac, Axid).

Los compuestos de la invención pueden usarse de forma complementaria con una terapia triple con los PPI o H2RA junto con una combinación de dos antibióticos (que incluyen, pero no se limitan a, antibióticos seleccionados de metronidazol, amoxicilina, levofloxacina y claritromicina).

Pueden usarse varios probióticos como agentes complementarios, que incluyen, por ejemplo células de *Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus acidophilus* . Los probióticos son cultivos mono o mixtos de microorganismos vivos que se proponen para ayudar a restablecer la microflora intestinal natural. Además, tales microorganismos pueden actuar para estimular el sistema inmunológico del paciente y provocar la producción de enzimas que degradan las toxinas bacterianas. Los microorganismos particulares de interés son, pero no se limitan a, *Saccharomyces spp. (*por ejemplo *Saccharomyces boulardii* y *Saccharomyces cerevisiae*) y *Lactobacillus spp. (*por ejemplo *Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei, Lactobaccillus acidophilus, Lactobacillus bulgaris* y *Lactobacillus plantarum*). Puede considerarse además cualquier otra composición probiótica común o microorganismo que sea un miembro normal del tracto intestinal humano.

Los prebióticos, agentes destinados a estimular el crecimiento de la flora intestinal, pueden utilizarse también como agentes complementarios. Por ejemplo, se ha demostrado que el uso de oligofructosa aumenta los niveles de *Bifidobacterium spp*. y reduce las subsecuentes tasas de recaída en los pacientes.

Otros enfoques dirigidos a restablecer la flora entérica normal incluyen la bioterapia fecal y los enemas fecales preparados a partir de las heces de individuos sanos que contienen los

microorganismos normales del intestino. Por lo tanto, la bacterioterapia fecal puede usarse también de manera complementaria con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden usarse de manera complementaria con diversas inmunoglobulinas.

Los agentes destinados a reducir la diarrea pueden ser beneficiosos cuando se intenta aumentar los niveles de un agente antimicrobiano en el sitio de la infección y/o cuando se intenta aumentar la cantidad de tiempo durante el cual un agente antibacteriano está en contacto con el patógeno entérico. Dichos agentes pueden incluir, pero no se limitan a, difenoxilato de loperamida (Lopex, Imodium, Dimor, Pepto) difenoxilato (Lomotil, Cofenotropo) difenoxina (Motofen) y racecadotrilo. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse de manera complementaria con varios agentes antidiarreicos, que incluyen cualquiera de los enumerados anteriormente.

Los agentes coterapéuticos que tratan o previenen cualquiera de los siguientes efectos secundarios pueden usarse como parte del mismo régimen de tratamiento que los compuestos de la invención: (a) lipodistrofia y desgaste; (b) lipoatrofia facial; (c) hiperlipidemia; (d) fatiga; (e) anemia; (f) neuropatía periférica; (g) náusea; (h) diarrea; (i) hepatotoxicidad; (j) osteopenia; (k) deshidratación y (l) osteoporosis.

El tratamiento o la profilaxis pueden comprender la administración de un compuesto como se define en la presente descripción como un complemento de uno o más de los siguientes tratamientos o intervenciones:

(a) Terapia del cáncer;

(b) Terapia del SIDA;

(c) Intervenciones inmunosupresoras;

(d) Manejo del injerto/implante postrasplante;

(e) Cirugía o desbridamiento de uñas onicomicóticas;

(f) Tratamiento antimicótico tópico (por ejemplo, con un agente antimicótico seleccionado de azoles, alilaminas (por ejemplo, terbinafina) o una morfolina (por ejemplo, amorolfina);

(g) Terapia antimicótica sistémica;

(h) Terapia antibacteriana;

(i) Terapia antiviral;

(j) Terapia antiinflamatoria (por ejemplo, con esteroides);

(k) Administración analgésica;

(l) Administración antiprurítica;

(m) Administración de probióticos;

(n) Bacterioterapia fecal; o

(o) Injertos de piel.

Por lo tanto, la invención puede comprender el tratamiento o la profilaxis de una población de pacientes en la que uno o más del tratamiento o las intervenciones (a) a (o) que se llevan (o se han llevado) a cabo.

(g) Tratamientos complementarios

El tratamiento o la profilaxis pueden comprender la administración de un compuesto como se define en la presente descripción como un complemento de uno o más de los siguientes tratamientos o intervenciones:

1. Terapia del cáncer;
2. Intervenciones inmunosupresoras;
3. Intervenciones inmunoestimuladoras;
4. Manejo del injerto/implante postrasplante;
5. Cirugía o desbridamiento de uñas onicomicóticas;
6. Terapia antiinflamatoria (por ejemplo, con esteroides);
7. Administración analgésica;
8. Administración antiprurítica;
9. Cirugía;
10. Ablación de células o tejidos;
11. Radioterapia;
12. Crioterapia;
13. Terapia de trasplante fecal (bacterioterapia fecal);
14. Terapia probiótica; o
15. Injertos de piel.

Por lo tanto, la invención puede comprender el tratamiento o la profilaxis de una población de pacientes en la que uno o más del tratamiento o las intervenciones (1) a (15) que se llevan (o se ha llevado) a cabo.

Posología

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por ruta oral o parenteral, que incluyen administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, vías respiratorias (aerosol), rectal, vaginal y tópica (que incluyen bucal y sublingual).

La cantidad del compuesto administrado puede variar ampliamente de acuerdo con la unidad de dosificación particular empleada, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, la naturaleza y el alcance del trastorno tratado, y el compuesto particular seleccionado.

Generalmente, la cantidad efectiva del compuesto administrado generalmente oscilará generalmente de aproximadamente 0.01 mg/kg y 10000 mg/kg diarios. Una dosis unitaria puede contener de 0.05 a 500 mg del compuesto y puede tomarse una o más veces al día. El compuesto puede administrarse con un portador farmacéutico que usa formas de unidades de dosificación convencionales por vía oral, parenteral o tópica, como se describe más abajo.

La ruta de administración preferida es la administración oral. Generalmente una dosis adecuada estará en el intervalo de 0.01 a 500 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferentemente en el intervalo de 0.1 a 1000 mg por kilogramo de peso corporal por día y con preferencia superlativa en el intervalo de 1 a 5 mg por kilogramo de peso corporal por día.

La dosis deseada se presenta preferentemente como una dosis única para administración diaria. Sin embargo, además pueden emplearse dos, tres, cuatro, cinco o seis o más subdosis administradas a intervalos apropiados durante todo el día. Estas subdosis pueden administrarse en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contiene de 0.001 a 100 mg, preferentemente de 0.01 a 10 mg, y con preferencia superlativa de 0.5 a 1.0 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Al determinar una cantidad o dosis efectiva, se consideran una serie de factores por el médico responsable, que incluyen, pero no se limitan a, la potencia y duración de la acción de los compuestos usados, la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se trata, así como el sexo, edad, peso, salud general y capacidad de respuesta individual del paciente que se trata, y otras circunstancias relevantes. Los expertos en la técnica apreciarán que las dosis además pueden determinarse con la guía de Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Novena Edición (1996), Apéndice II, págs. 1707–1711.

La cantidad del compuesto que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria varian dependiendo del huésped que se trata y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para la administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 0.5 mg a aproximadamente 7 g de agente activo compuesto

opcionalmente con una cantidad apropiada y conveniente de material portador el cual puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 porciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria para los compuestos de la invención generalmente contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, por ejemplo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

La eficacia de una dosis particular del compuesto de la invención puede determinarse monitoreando el efecto de una dosis dada sobre la progresión de la enfermedad o su prevención.

Formulación

El compuesto de la invención puede tomar cualquier forma. Puede ser sintético, purificado o aislado de fuentes naturales usando las técnicas descritas en la técnica.

Las sales aceptables farmacéuticamente ilustrativas se preparan de ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, β-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de iones metálicos y sales de iones orgánicos. Las sales de iones metálicos incluyen, pero no se limitan a, sales apropiadas de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Tales sales pueden obtenerse a partir de los iones de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Pueden obtenerse sales orgánicas a partir de aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, que incluyen en parte, trimetilamina, dietilamina, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*–metilglucamina) y procaína. Todas las sales anteriores pueden prepararse por los expertos en la técnica por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir estabilizantes, antioxidantes, colorantes y diluyentes. Los portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables se eligen de manera que los efectos secundarios del compuesto farmacéutico se minimicen y el rendimiento del compuesto no se comprometa en tal medida que el tratamiento sea ineficaz.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral y/o parenteral. La vía oral (intragástrica) es una vía típica de administración. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser formas de dosificación sólidas, que incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, y gránulos, que pueden prepararse con recubrimientos y capas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. La administración parenteral incluye vías subcutáneas, intramusculares, intradérmicas, intravenosas y otras conocidas en la técnica. La administración enteral incluye solución, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas con cubierta entérica y jarabes. Cuando se administra, la composición farmacéutica puede estar en o cerca de la temperatura corporal.

Las composiciones destinadas para usar por vía oral pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de las composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico, agentes granulantes y desagregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas, por ejemplo para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde los ingredientes activos se mezclan con un diluente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en donde los ingredientes activos se presentan como tal, o se mezclan con agua o un medio aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden producirse que contengan los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen

agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas además pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etil, o *N*–propil *p*–hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, o uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas de acuerdo con la invención pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona y goma tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p–hidroxibenzoato de etilo y de *N*–propilo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse al suspender los ingredientes activos en ácido graso amega-3, un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico.

Los agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente y agentes saborizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, los agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes, además pueden estar presentes.

Los jarabes y elixires que contienen un compuesto de la invención pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener además un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

El compuesto de la invención puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular, o por técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Tales suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida con el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados tal como los mencionados anteriormente u otros agentes aceptables. La preparación inyectable estéril puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles, se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo suave puede emplearse, que incluyen monoglicéridos y diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden ser útiles en la preparación de inyectables. La administración además puede ser por inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores, o por vía rectal, en forma de supositorios preparados mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria, pero líquido en la temperatura rectal" y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y glicoles de polietileno. La presente invención además abarca la administración bucal y sublingual, que incluye la administración en forma de grageas, pastillas o una goma masticable que comprende los compuestos expuestos en la presente descripción. Los compuestos pueden depositarse en una base saborizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto.

Otros métodos para la administración de los compuestos de la invención incluyen parches dérmicos que liberan los medicamentos directamente en y/o a través de la piel de un sujeto.

Los sistemas de administración tópica además se abarcan por la presente invención e incluyen ungüentos, polvos, pulverizadores, cremas, jaleas, colirios, soluciones o suspensiones.

Las composiciones de la presente invención pueden suplementarse opcionalmente con agentes adicionales tales como, por ejemplo, potenciadores de la viscosidad, conservantes, surfactantes y potenciadores de la penetración. Los agentes formadores de viscosidad incluyen por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil

celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa u otros agentes conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Tales agentes se emplean típicamente a un nivel de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de una composición farmacéutica.

Los conservantes se emplean opcionalmente para prevenir el crecimiento microbiano antes o durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen policuaternio-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico u otros agentes conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Típicamente, tales conservantes se emplean a un nivel de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1.0% en peso de una composición farmacéutica.

La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede mejorarse por un surfactante u otro codisolvente apropiado en la composición. Tales cosolventes incluyen polisorbato 20, 60, y 80, surfactantes polioxietileno/polioxipropileno/por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, u otros agentes conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Típicamente, tales cosolventes se emplean a un nivel de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de una composición farmacéutica.

Los excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables abarcan todo lo anterior y similares. Las consideraciones anteriores relativas a formulaciones efectivas y procedimientos de administración son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándar. Ver por ejemplo Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ma Edición; (Lippincott Williams y Wilkins), 2000; Lieberman y otros, ed. , Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N. Y. (1980) y Kibbe *y otros*, ed. , Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ra Edición), American Pharmaceutical Association, Washington (1999). Por lo tanto, en modalidades donde el compuesto de la invención se formula junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, puede usarse cualquier excipiente adecuado, que incluyen por ejemplo diluyentes inertes, agentes desagregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desagregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar cualquier forma adecuada e incluir, por ejemplo, comprimidos, elixires, cápsulas, soluciones, suspensiones, polvos, gránulos, lacas de uñas, barnices y carillas, parches para la piel y aerosoles.

La composición farmacéutica puede tomar la forma de un kit de partes, kit que puede comprender la composición de la invención junto con instrucciones para el uso y/o una pluralidad de diferentes componentes en forma de dosis unitaria.

Para la administración oral, el compuesto de la invención puede formularse en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, fusiones, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones (cuyas soluciones, dispersiones o emulsiones de suspensiones pueden ser acuosas o no acuosas). Las formas de dosis unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo ordinario de gelatina dura o de cubierta blanda que contiene, por ejemplo, surfactantes, lubricantes y rellenos inertes como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Los comprimidos para uso oral pueden incluir el compuesto de la invención, ya sea solo o junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes desagregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desagregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el compuesto de la invención se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, aerosoles o fórmulas que contienen, además del ingrediente activo, los portadores que se conocen en la técnica como apropiados. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas con un pH e isotonicidad apropiados.

Los compuestos de la invención pueden presentarse además como formulaciones liposómicas.

En otra modalidad, los compuestos de la invención se comprimen con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes

tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desagregantes destinados a ayudar a la ruptura y disolución del comprimido después de la administración, tal como el almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, lubricantes destinados a mejorar el flujo de las granulaciones de las tabletas y evitar la adhesión del material de la tableta a las superficies de las tabletas, troqueles y punzones, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, colorantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlas más aceptables para el paciente.

Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un surfactante, agente de suspensión o emulsionante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención además pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o interperitoneal. En tales modalidades, el compuesto se proporciona como dosis inyectables en un diluyente fisiológicamente aceptable junto con un portador farmacéutico (que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos). Los líquidos adecuados incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de compuestos relacionados, un alcohol (tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico), glicoles (tal como propilenglicol o polietilenglicol), cetales de glicerol (tal como 2,2-dimetil–1,3–dioxolano–4–metanol), éteres (tal como poli(etilen-glicol) 400), un aceite, un ácido graso, un éster o glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un surfactante farmacéuticamente aceptable (tal como un jabón o un detergente), un agente de suspensión (tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa), o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos. Los aceites adecuados que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina, y aceite mineral.

Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isostárico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los detergentes adecuados incluyen metales alcalinos grasos, amonio y sales de triatanolamina y detergentes adecuados incluyen los detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido

y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietilenopolioxipropileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina;asi como sus mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 25% en peso del compuesto de la invención en solución. Además pueden usarse conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el lugar de la inyección, dichas composiciones pueden contener un surfactante no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de surfactante en tales formulaciones varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso. El surfactante puede ser un componente único que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado. Son ilustrativos de los surfactantes usados en formulaciones parenterales la clase de ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los productos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Los compuestos de la invención además pueden administrarse por vía tópica, y cuando se hace así, el portador puede comprender adecuadamente una solución, ungüento o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

Cuando se usan de manera complementaria, los compuestos de la invención pueden formularse para usar con uno o más medicamentos adicionales. En particular, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con analgésicos, antiinflamatorios (por ejemplo, esteroides), agentes inmunomoduladores y antiespasmódicos.

Por lo tanto, el uso complementario puede reflejarse en una dosis unitaria específica diseñada para ser compatible (o para hacer sinergia) con el otro fármaco(s), o en formulaciones en las que el compuesto se mezcla con uno o más antiinflamatorios, citoquinas o agentes inmunosupresores (o además se asocian físicamente con los otros fármaco(s) dentro de una sola dosis unitaria). Los usos complementarios además pueden reflejarse en la composición de los kits farmacéuticos de la invención, en los que el compuesto de la invención se envasa conjuntamente (por ejemplo, como parte de una serie de dosis unitarias) con los agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios. El uso

complementario además puede reflejarse en información y/o instrucciones relacionadas con la administración conjunta del compuesto con agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorio.

Ejemplos

La invención se describirá ahora con referencia a Ejemplos específicos. Estos son meramente ilustrativos y solo con propósitos ilustrativos: no pretenden limitar en modo alguno el alcance del monopolio reivindicado o la invención descrita. Estos ejemplos constituyen el mejor modo actualmente contemplado para practicar la invención.

Las siguientes abreviaturas se han usado:

Ac	acetil
Ac_2O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Ar	arilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
nBuLi	*N*–butillitio
calcd	calculado
CDI	carbonildiimidazol
conc	concentrado
d	día
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4–dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetillaminopropil)carbodiimida
ES+	ionización por electrospray
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Ejemplo	Ejemplo
h	hora(s)
HBTU	*O*-benzotriazol-*N*,*N*,*N*'*N*'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato
HOBt	hidrato de 1–hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento

Ejemplos y compuestos intermedios

Métodos experimentales

Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se especifique de cualquier otra forma. Las reacciones de microondas se realizaron con un reactor de microondas CEM Discover con el uso de viales de proceso equipados con tapas de aluminio y septa. La cromatografía rápida preparativa se realizó con el uso de gel de sílice (malla 100-200).

HPLC prep se realizó con el uso de uno de los siguientes métodos: Instrumento – Agilent–1260 infinity; Columna: Sunfire C8 (19x250) mm, 5µ o Sunfire C18 (19x250) mm, 5µ; Disolventes: solvente A = acetato de amonio 5 mM en agua; solvente B = acetonitrilo/ solvente A = TFA al 0.1%; solvente B = acetonitrilo/; Longitud de onda de detección 214 nm. Instrumento – Waters 2767 autoprep con detector 2998; Columna: X TERRA C18 (19x250) mm, 10µ o Sunfire C18 (19x250) mm, 10µ; Disolventes: solvente A = acetato de amonio 5 mM en agua; solvente B = acetonitrilo/ solvente A = acetonitrilo; solvente B = TFA al 0.1% en agua; Longitud de onda de detección 214 nm. Las fracciones más puras se recogieron, se concentraron y se secaron al vacío. Los compuestos se secaron típicamente en un horno de vacío a 40 °C antes del análisis de pureza. El análisis de compuestos se realizó mediante Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA Detector, SQD; Columna: Acquity BEH C–18, 1.7 microns, 2.1 x 100 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0.00/10, 1.00/10, 2.00/15, 4.50/55, 6.00/90, 8.00/90, 9.00/10, 10.00/10; Disolventes: solvente A = acetato de amonio 5 mM en agua; solvente B = acetonitrilo; Volumen de inyección 1µL; Longitud de onda de detección 214 nm; Temperatura de la columna 30 °C; Velocidad de flujo 0.3 ml/min o Waters Acquity UPLC, Detector PDA Waters 3100, SQD; Columna: Acquity HSS – T3, 1.8 micras, 2.1 x 100 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0.00/10, 1.00/10, 2.00/15, 4.50/55, 6.00/90, 8.00/90, 9.00/10, 10.00/10; Disolventes: solvente A = ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; solvente B = acetonitrilo; Volumen de inyección 1µL; Longitud de onda de detección 214 nm; Temperatura de la columna 30 °C; Velocidad de flujo de 0.3 mL/min.

Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) de 1M a 400 MHz en un espectrómetro Avance Bruker AV400. En los espectros de NMR, los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm con relación al pico de solvente residual. Las abreviaturas tienen los siguientes significados: b = señal ancha, s = singlete, d = doblete, t = triplete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes dobles. Las abreviaturas pueden estar compuestas y otros patrones no se abrevian.

Los compuestos preparados se nombraron con el uso de ChemBioDraw Ultra 13.0 por CambridgeSoft.

En ausencia de síntesis de producto intermedio, los compuestos están disponibles comercialmente.

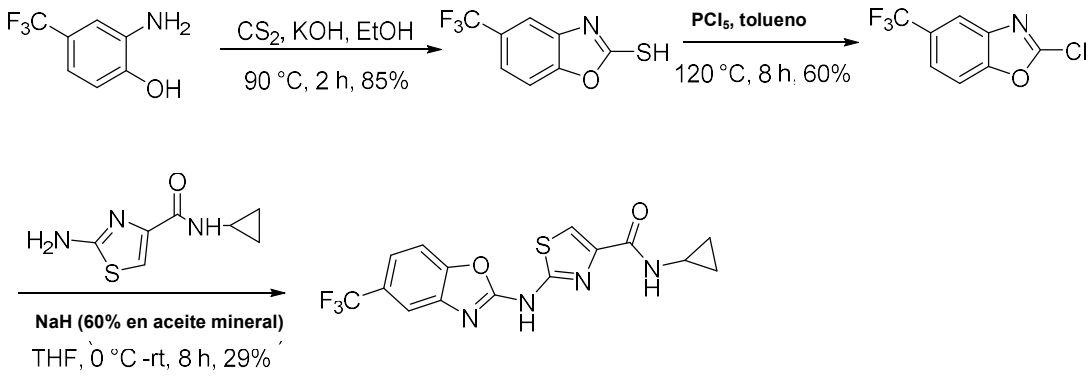
Compuestos antibióticos

Ejemplos y compuestos intermedios

Estos se resumen más abajo:

Ruta sintética 1

N–Ciclopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida (Ejemplo 1)



5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol

A una solución de KOH (4.75g, 84.8mmol) en EtOH (100mL) se le añadieron 2–amino–4–(trifluorometil)fenol (5g, 28.25mmol) y CS_2 (5.11mL, 84.8mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se refluyó toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el residuo bruto. La mezcla se acidificó con HCl 1N (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5–(trifluorometil)benzo[*d*]oxazol–2–tiol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 5.2 g (85%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.25 (bs, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H); MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 217.94 $[M–H]^+$.

2–Cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol

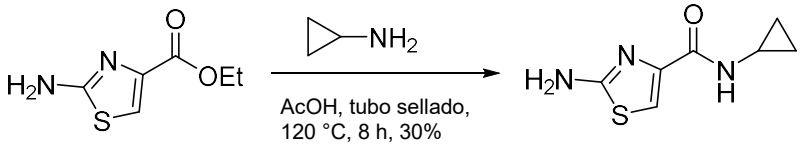
A una solución de 5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol (5g, 22.8mmol) en tolueno (50mL) se añadió PCl_5 (47.4g, 2.28mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se disolvió en Et_2O. Se filtró el sólido insoluble. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con hexano a EtOAc al 5% en hexano para proporcionar 2-cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol como un sólido naranja. Rendimiento: 2.4 g (48%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

N–Ciclopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida

A una solución de 2–amino–N–ciclopropiltiazol–4–carboxamida (415mg, 2.30mmol) en THF seco (30 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 170 mg, 2.30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió 2–cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol (500 mg, 2.30 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. NH_4Cl (20 mL) saturada y se extrajo con EtOAc (3x20mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (25mL) y se secó al vacío para dar N-ciclopropil-2-((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 240mg (29%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.11 (bs, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70–7.73 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.79–2.84 (m, 1H), 0.71–0.75 (m, 2H), 0.56–0.60 (m, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 369.14 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 1

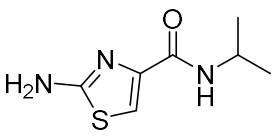
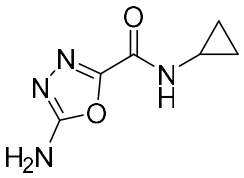
2–Amino–N–ciclopropiltiazol–4–carboxamida



Una mezcla de etil 2–aminotiazol–4–carboxilato (10 g, 58.0 mmol) y ciclopropilamina (100 ml) en AcOH (10 ml) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó en agua helada. El precipitado sólido fue y se filtró y se secó al vacío. El sólido obtenido se trituró con Et_2O (200ml) para dar 2–amino–N–ciclopropiltiazol–4–carboxamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.2g (30%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.68 (bs, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (bs, 2H), 2.76–2.77 (m, 1H), 0.66 (bs, 2H), 0.55 (bs, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 184.0 $[M+H]^+$.

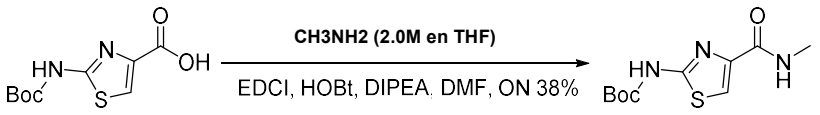
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2-amino–N–ciclopropiltiazol–4–carboxamida después de la síntesis del producto intermedio 1.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

2–Amino–*N*–isopropiltiazol–4–carboxamida	2		55%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.34 (bs, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (bs, 2H), 3.93–4.05 (m, 1H), 1.04–1.26 (m, 6H).
5–Amino–*N*–ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	3		47%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.92 (bs, 1H), 7.50 (bs, 2H), 2.76–2.79 (m, 1H), 0.60–0.68 (m, 4H).

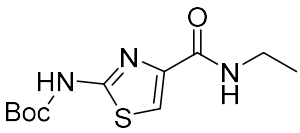
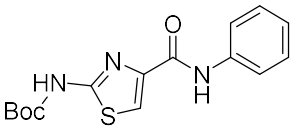
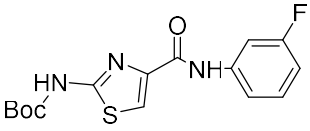
Producto intermedio 4

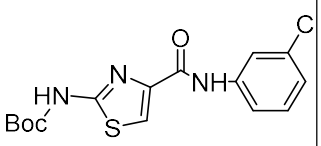
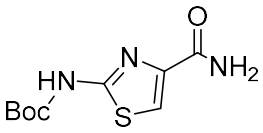
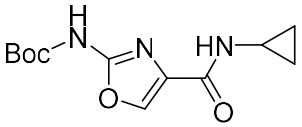
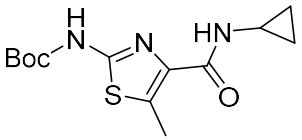
(4–(metilcarbamoil)tiazol–2–il)carbamato de terc–butilo

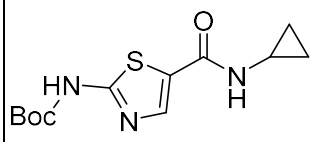


A una solución de ácido 2–((terc–butoxicarbonil)amino)tiazol–4–carboxílico (3g, 12.2mmol) en DMF (30mL) se añadió EDCI (3.6g, 18.7mmol), HOBt (2.5g, 18.7mmol) y DIPEA (6.6mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h y se añadió metilamina (2M en THF, 12.3 ml, 24.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó posteriormente con HCl 1 N (50 ml), solución ac. $NaHCO_3$ (50mL) saturada, agua (50mL) y salmuera (50mL). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar carbamato de terc-butilo (4–(metilcarbamoil)tiazol–2–il) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.2g (38%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.61 (bs, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.77 (bs, 3H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 258.08 $[M+H]^+$.

Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar al (4–(metilcarbamoil)tiazol-2–il)carbamato de terc-butilo.

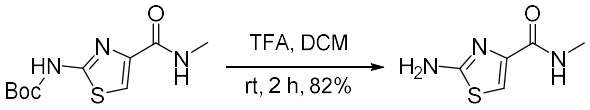
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
(4–(etilcarbamoil)tiazol–2–il)carbamato de terc–butilo	5		45%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 272.08 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.61 (bs, 1H), 7.65–7.75 (m, 2H), 3.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
(4–(fenilcarbamoil)tiazol–2–il)carbamato de terc–butilo	6		50%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 320.09 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.73 (bs, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30–7.40 (m, 2H), 6.97–7.01 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).
(4–((3–fluorofenil)carbamoil)tiazol–2–il)carbamato de terc–butilo	7		63%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 338.06 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.73 (bs, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35–7.41 (m, 1H), 6.91–6.95 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

(4–((3–clorofenil)carbamoil)tiazol–2–il)carbamato de terc–butilo	8		40%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 354.21 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.72 (bs, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.96 (bs, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).
(4–carbamoiltiazol–2–il)carbamato de terc–butilo	9		57%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 244.16 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.61 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 1.49 (s, 9H).
(4–(ciclopropilcarbamoil)oxazol–2–il)carbamato de terc–butilo	10		45%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 268.28 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.72 (bs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 2.74–2.77 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.58–0.66 (m, 4H).
(4–(ciclopropilcarbamoil)–5–metiltiazol–2–il)carbamato de terc–butilo	11		79%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 298.27 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.36 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.73–2.76 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.67–0.70 (m, 2H), 0.50–0.57 (m, 2H).

(5–(ciclopropilcarbamoil)tiazol–2–il)carbamato de terc–butilo	12		36%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 284.23 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.68 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.65–2.73 (m, 1H),1.48 (s, 9H), 0.60–0.66 (m, 2H), 0.47–0.53 (m, 2H).

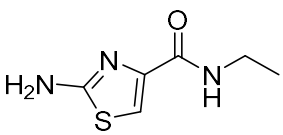
Producto intermedio 13

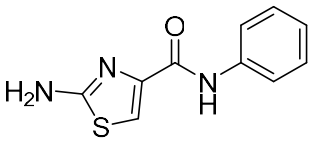
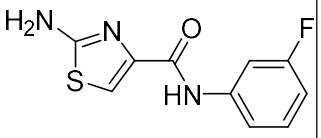
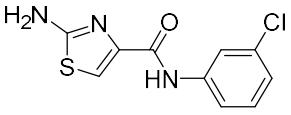
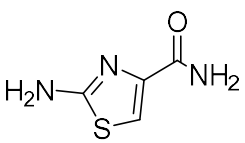
2–Amino–N–metiltiazol–4–carboxamida

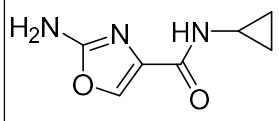
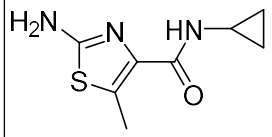
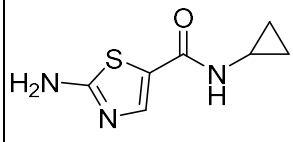


A una solución de terc–butil (4–(metilcarbamoil)tiazol–2–il)carbamato (1.2g, 4.6mmol) en DCM (35mL) se añadió TFA (12mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se basificó a pH 8 con solución ac. $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 2-amino-N-metiltiazol-4-carboxamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 600mg (82%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.74 (bs, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (bs, 2H), 2.71 (bs, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 158.04 $[M+H]^+$.

Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2-amino–N–metiltiazol–4–carboxamida.

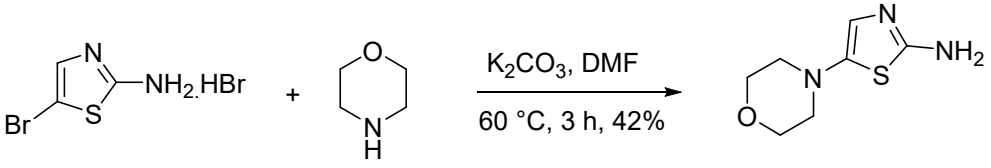
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–Amino–*N*–etiltiazol–4–carboxamida	14		79%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 171.92 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.72 (bs, 1H), 7.14

				(s, 1H), 7.05 (bs, 2H), 3.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
2–Amino–*N*–feniltiazol–4–carboxamida	15		84%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 220.16 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.61 (bs, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29–7.40 (m, 3H), 7.21 (bs, 2H), 7.05–7.09 (m, 1H).
2–Amino–*N*–(3–fluorofenil)tiazol–4–carboxamida	16		81%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 238.19 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.98 (bs, 1H), 7.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33–7.38 (m, 3H), 6.89–6.93 (m, 1H).
2–Amino–*N*–(3–clorofenil)tiazol–4–carboxamida	17		76%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 254.07 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.89 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32–7.36 (m, 1H), 7.12–7.17 (m, 3H).
2–Aminotiazol–4–carboxamida	18		74%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 144.18 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.35 (bs, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (bs, 3H).

2–Amino–*N*–ciclopropiloxazol–4–carboxamida	19		64%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 167.98 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.80 (s, 1H), 7.69 (bs, 1H), 6.76 (bs, 2H), 2.74–2.77 (m, 1H), 0.55–0.66 (m, 4H).
2–Amino–*N*–ciclopropil–5–metiltiazol–4–carboxamida	20		60%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 198.03 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.55 (bs, 1H), 6.80 (bs, 2H), 2.71–2.77 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 0.61–0.68 (m, 2H), 0.49–0.56 (m, 2H).
2–Amino–*N*–Ciclopropiltiazol–5–carboxamida	21		56%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 184.0$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.06 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (bs, 2H), 2.65–2.71 (m, 1H), 0.60–0.66 (m, 2H), 0.47–0.54 (m, 2H).

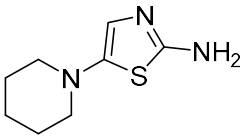
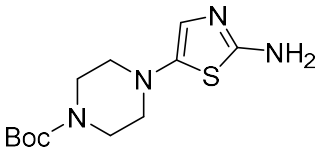
Producto intermedio 22

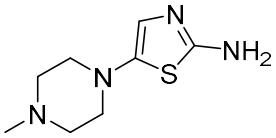
5–Morfolinotiazol–2–amina



A una mezcla de bromhidrato de 5-bromotiazol-2-amina (1g, 3.85mmol) y K_2CO_3 (2.1g, 15.2mmol) en DMF (10mL) se añadió morfolina (0.67 ml, 7.7 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en H_2O helada (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5–Morfolinotiazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 300mg (42%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.46 (bs, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.65 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 4.5 Hz, 4H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 186.05 $[M+H]^+$.

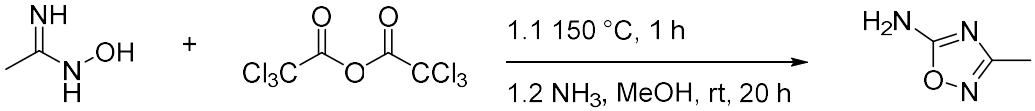
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a*l 5–morfolinotiazol–2–amina.*

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–(piperidin–1–il)tiazol–2–amina	23		35%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 184.08 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): *δ* 6.39 (bs, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.77 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.1.54–1.59 (m, 4H), 1.42–1.50 (m, 2H).
4–(2–aminotiazol–5–il)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo	24		59%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 285.20 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): *δ* 6.50 (bs, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.38 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.40 (s, 9H).

5–(4–metilpiperazin–1–il)tiazol–2–amina	25		32%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 199.12 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d*$_6$): δ 6.42 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.79–2.82 (m, 4H), 2.39 (bs, 4H), 2.19 (S,

Producto intermedio 26

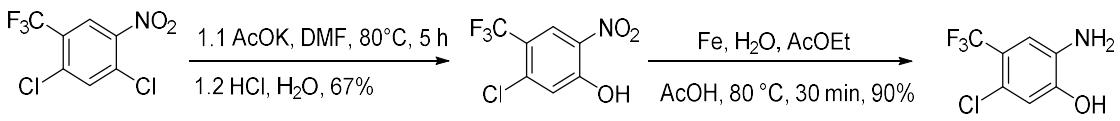
3–metil–1,2,4–oxadiazol–5–amina



Una mezcla de N-hidroxiacetimidamida (1.1 g, 14.8 mmol) y anhídrido tricloroacético (6 mL) se calentó a 150 °C durante 1h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (20mL) y extrajo con Et_2O (3x25mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (25mL), y se secó con (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo se recogió en MeOH (10 ml) y se purgó NH_3 (g) durante 0.5 h a –40 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con Et_2O (25mL) para proporcionar 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina en forma de un sólido de color naranja. Rendimiento: 540mg (38%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.62 (s, 2H), 2.05 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 98.9$[M+H]^+$.

Producto intermedio 27

2–Amino–5–Cloro–4–(trifluorometil)fenol



5–Cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)fenol

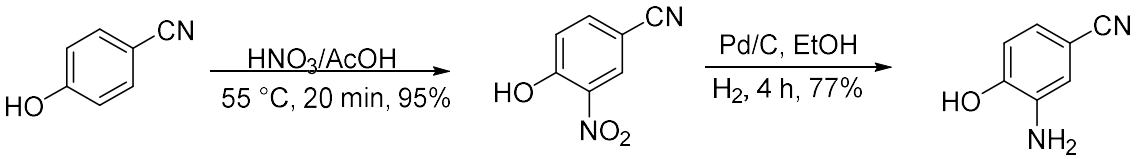
A una solución de 1,5–dicloro–2–nitro–4–(trifluorometil)benceno (4g, 15.4mmol) en DMF (20mL) se añadió acetato de potasio (1.7g, 16.9mmol) en porciones. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h y a 80 °C durante 3 h. A esta mezcla de reacción, se añadió acetato de potasio (1.7 g, 16.9 mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, HCl 1N (100mL) se añadió y se extrajo con EtOAc (100mLx3). La capa orgánica se lavó con agua (100mL), y salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con hexano a EtOAc al 5% en hexano para proporcionar 5–cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)fenol como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.5g (67%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 240.11 $[M–H]^+$.

2–Amino–5–Cloro–4–(trifluorometil)fenol

A una suspensión de Fe (2.9 g, 51.8 mmol) en AcOH (10 ml) y H_2O (15mL) a 80 °C se añadió 5–cloro–2–nitro–4–(trifluorometil) fenol (2.5 g, 10.3 mmoles) en EtOAc (5.0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min. La TLC mostró que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, H_2O (50mL) se añadió y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con agua (100mL), salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2–amino–5–cloro–4–(trifluorometil)fenol como un sólido blanco. Rendimiento: 2.0g (90%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 210.12 $[M–H]^+$.

Producto intermedio 28

3–Amino–4–hidroxibenzonitrilo



4–Hidroxi–3–nitrobenzonitrilo

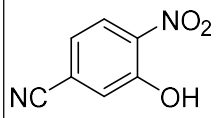
A una mezcla de HNO_3 (2.7mL, 63.0mmol) y AcOH (5mL) se añadió 4–hidroxibenzonitrilo (5g, 42mmol) en AcOH (5mL) gota a gota a 40 °C. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 20 min. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (200 mL) y se secó al vacío para proporcionar 4-hidroxi-3-nitrobenzonitrilo como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.5g (67%); ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.34 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 163.03 $[M+H]^+$.

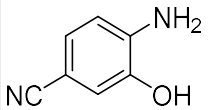
3–Amino–4–hidroxibenzonitrilo

A una solución de 4–hidroxi–3–nitrobenzonitrilo (5g, 30.4mmol) en EtOH (100mL) se añadió 10% Pd/C (4g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 en balón durante 4 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de celita. La celita se lavó con EtOH (100mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3–amino–4–hidroxibenzonitrilo como un sólido negro. Rendimiento: 2.5g (67%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.02 (bs, 1H), 6.81–6.86 (m, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.38 (bs, 1H), 6.17 (d, J = 6.5 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 165.10 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar al 4-hidroxi-3-nitrobenzonitrilo.

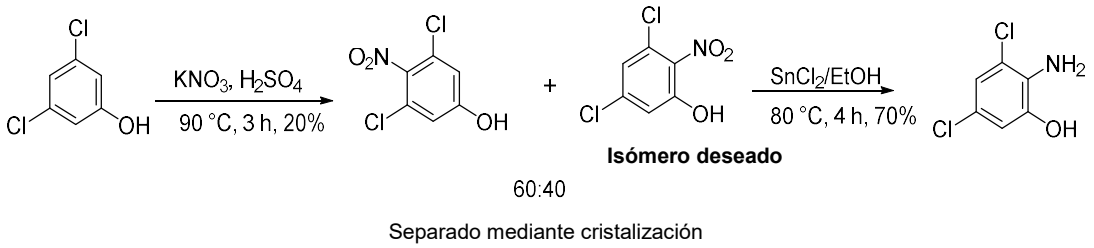
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
3–Hidroxi–4–nitrobenzonitrilo	29		18%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 163.12 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): *δ* 11.84 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41–7.45 (m,

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar al 3–amino–4–hidroxibenzonitrilo.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
4–Amino–3–hidroxibenzonitrilo	30		60%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 134.97$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): *δ* 9.77 (bs, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.56 (bs, 2H).

Producto intermedio 31

2–Amino–3,5–diclorofenol



3,5–Dicloro–2–nitrofenol

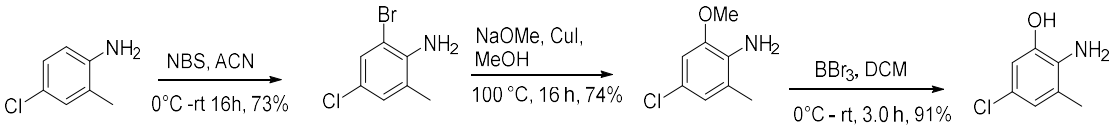
A una solución de 3,5–diclorofenol (10g, 6.17mmol) en H_2O (30mL) se le añadieron nitrato de potasio (0.93 g, 9.21 mmol) y 1.0 ml de H_2SO_4 (diluido con 5 mL H_2O). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La solución resultante se enfrió, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio (5% p/v) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50mL) y salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con hexano a 15% de EtOAc en hexanopara dar una mezcla de regioisómeros, 3,5–dicloro–2–nitrofenol y 3,5–dicloro–4–nitrofenol como un líquido marrón. Se añadió lentamente el hexano a un líquido marrón y se filtró el sólido precipitado. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el 3,5-dicloro-2-nitrofenol deseado como un aceite naranja. Rendimiento: 2.5g (20%); ^{1}H NMR (400 MHz; MeOD): δ 12.02 (bs, 1H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H); (MS (ESI+) p CHNOS m/z 206.06 $[M–H]^+$.

2–Amino–3,5–diclorofenol

Una mezcla de 3,5–dicloro–2–nitrofenol (2.5g, 12.1mmol) y $SnCl_2$ (3g, 12.1mmol) en EtOH (30mL) se agitó a 90 °C durante 4 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con solución ac. $NaHCO_3$ (50mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida 2-amino-3,5-diclorofenol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.5g (70%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.78 (bs, 2H); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 176.07 $[M–H]^+$.

Producto intermedio 32

2–Amino–5–cloro–3–metilfenol



2-Bromo-4-cloro-6-metilanilina

A una solución de 4–cloro–2–metilanilina (15g, 106.38mmol) en ACN (150mL) se añadió lentamente NBS (20.8g, 110mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 200mL). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ sat. ac. (200mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (200mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla 100–200), eluyendo con EtOAC al 5% en hexano para proporcionar 2–bromo–4–cloro–6–metilanilina como un sólido marrón claro. Rendimiento: 17.1g (73%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (bs, 1H), 3.90 (bs, 2H), 2.19 (s, 3H).

4–Cloro–2–metoxi–6–metilanilina

A una solución de 2–bromo–4–cloro–6–metilanilina (5.0g, 22.8 mmol) y CuI (4.78g, 25 mmol) en MeOH (50mL) se añadió solución de metóxido de sodio (25% en MeOH, 25mL) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100° C durante 16h.La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con solución ac. Saturada de NH_4Cl (100mL) y se extrajo con EtOAc (2x100mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla 100–200), eluyendo con EtOAc al 5% en hexano para proporcionar 4-cloro–2–metoxi–6–metilanilina como un líquido marrón oscuro. Rendimiento: 2.9g (74%); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 172.07 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.72 (d, J = 1.4Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.53 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

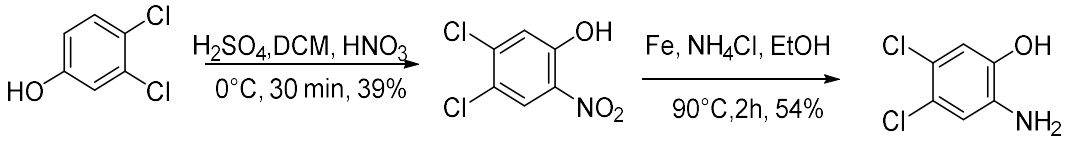
2–Amino–5–cloro–3–metilfenol

A una solución de 4-cloro-2-metoxi-6-metilanilina (2.7g, 15.7mmol) en DCM (50mL) se añadió BBr_3 (19.7g, 78mmol) a 0°C lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 3h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se neutralizó con solución ac. $NaHCO_3$ (50mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-5-cloro-3-metilfenol como un sólido marrón. Rendimiento: 2.27g (91%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 156.15 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.46 (bs,1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (s,1H), 4.32 (bs,2H), 2.03 (s, 3H).

Producto intermedio 33

2–Amino–4,5–diclorofenol



4,5–dicloro–2–nitrofenol

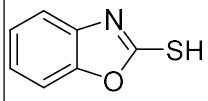
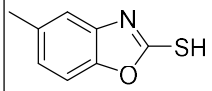
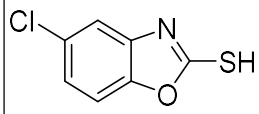
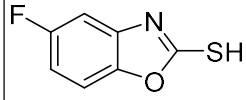
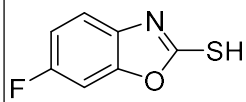
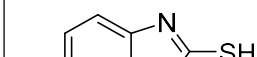
A una solución de 3,4–diclorofenol (3g, 18.41mmol) y H_2SO_4 $_{concentrado}$ (1.56 mL, 27.6mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se añadió gota a gota HNO_3 (1.2mL, 18.41mmol) humeante. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con agua helada (25 mL) y se extrajo con DCM (3x25mL). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con EtOAc al 2% en hexano para proporcionar 4,5–dicloro–2–nitrofenol como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.5g (39%); (MS (ESI–) para CHNOS m/z 205.9 $[M–H]^–$.^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.46 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

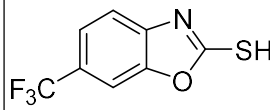
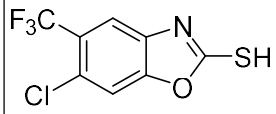
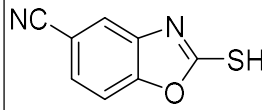
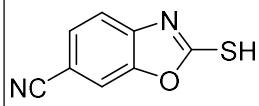
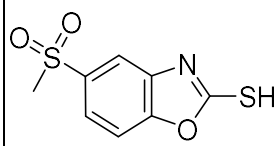
2–Amino–4,5–diclorofenol

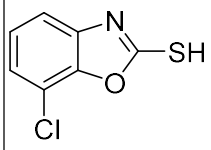
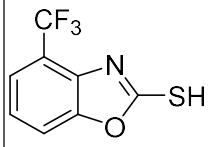
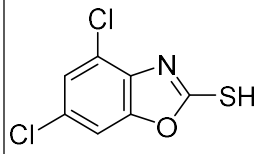
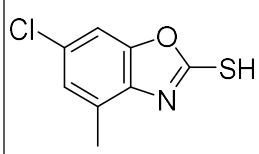
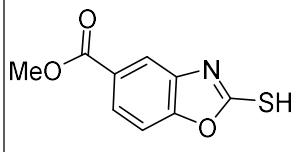
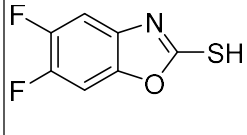
A una solución de 4,5–dicloro–2–nitrofenol (1.5g, 7.21mmol) en EtOH (20mL) se le añadieron NH_4Cl (1.93g, 36.1mmol), polvo de Fe (2.0g, 36.1mmol) y H_2O (5.0mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de lecho de celita. El filtrado se concentró, se diluyó con H_2O (25mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con EtOAc al 25% en hexano para proporcionar 2–amino–4,5–diclorofenol como sólido amarillo. Rendimiento: 700 mg (54%);

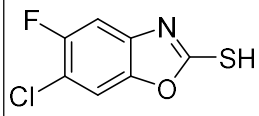
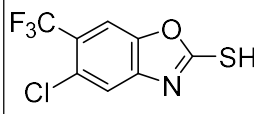
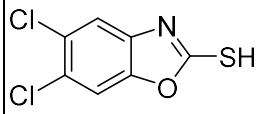
(MS (ESI–) para CHNOS m/z 176.13 $[M–H]^-$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.73 (bs, 1H), 6.71–6.74 (m, 2H), 4.95 (bs, 2H).

Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol.

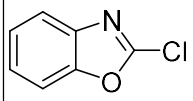
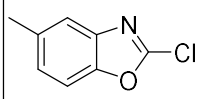
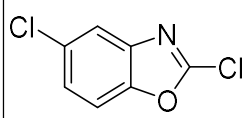
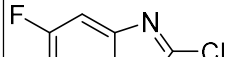
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
Benzo[*d*]oxazol–2–tiol	34		70%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 149.87 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.0 (bs, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20–7.32 (m, 3H).
5–Metilbenzo[*d*]oxazol–2–tiol	35		80%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 166.10 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.79 (bs, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03–7.07 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).
5–clorobenzo[d]oxazol–2–tiol	36		76%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 184.09 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.05 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29–7.33 (m, 2H).
5–Fluorobenzo[d]oxazol–2–tiol	37		84%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.74 (bs, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91–7.01 (m, 2H).
6–Fluorobenzo[d]oxazol–2–tiol	38		80%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 167.8 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.57 (bs, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.12–7.19 (m, 1H).
6–clorobenzo[d]ox	39		89%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 185.97 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400

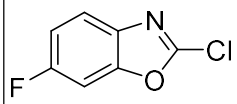
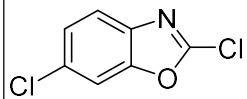
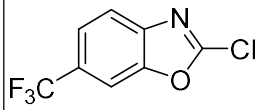
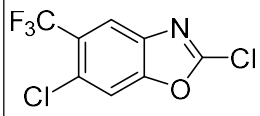
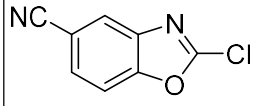
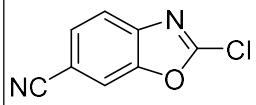
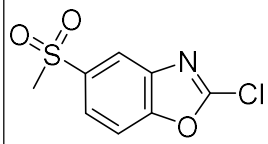
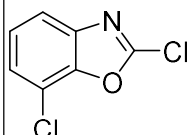
				1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).
6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol	40		80%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 218.11 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.12 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).
6–Cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol	41		91%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 254.03 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.67 (bs,1H), 7.56 (s, 2H).
2–Mercaptobenzo[*d*]oxazol–5–carbonitrilo	42		65%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 175.03 [M–H].
2–Mercaptobenzo[d]oxazol–6–carbonitrilo	43		87%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 174.96 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.33 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).
5–(Metilsulfonil)benzo[d]oxazol–2–tiol	44		95%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 227.99 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.33 (bs, 1H), 7.81–7.85 (m, 1H), 7.73–7.77 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H).

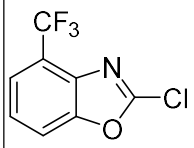
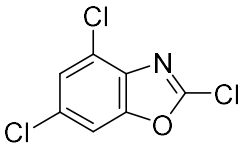
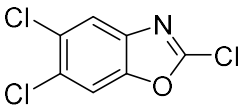
7–clorobenzo[d]oxazol–2–tiol	45		80%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 183.97 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.16 (bs, 1H), 7.26–7.36 (m, 2H), 7.20 ((d, J = 7.6 Hz, 1H).
4–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol	46		94%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 218.02 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.46 (bs, 1H), 7.81(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57–7.62 (m , 1H), 7.39–7.46 (m, 1H).
4,6–diclorobenzo[d]oxazol–2–tiol	47		19%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 218.02 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H).
6–Cloro–4–metilbenzo[d]oxazol–2–tiol	48		85%	(MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 198.10 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.23 (s, 1H), 6.98(s,1H), 2.31 (s, 3H).
2–mercaptobenzo[d]oxazol–5–carboxilato de metilo	49		74%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 207.96 $[M–H]^{+;}$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): *δ14.13* (bs, 1H*), 7.88* (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).
5,6–diFluorobenzo[d]oxazol–2–tiol	50		77%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 186.17 $[M–H]^{–;}$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ14.13 (bs, 1H), 7.83–7.87 (m, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H)

6–Cloro–5–fluorobenzo[d]oxazol–2–tiol	51		80%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 202.11 $[M–H]^{–;}$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ14.17 (bs,1H), 7.89–7.91 (m,1H), 7.36–7.39 (m, 1H).
5–Cloro–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol	52		78%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 252.17 $[M–H]^{–;}$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d_6*): δ 14.15 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (s,1H).
5,6–diclorobenzo[d]oxazol–2–tiol	53		68%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 217.94 $[M–H]^{+;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–*d_6*): δ 14.17 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (s, 1H).

Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2–Cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–clorobenzo[*d*]oxazol	54		60%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2–Cloro–5–metilbenzo[*d*]oxazol	55		55%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2,5–diclorobenzo[*d*]oxazol	56		50%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2–Cloro–5–fluorobenzo[*d*]	57		62%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin

2–Cloro–6–fluorobenzo[*d*]oxazol	58		60%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2,6–diclorobenzo[*d*]oxazol	59		60%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2–Cloro–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol	60		26%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2,6–dicloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol	61		60%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2–clorobenzo[*d*]oxazol–5–carbonitrilo	62		50%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2–clorobenzo[d]oxazol–6–carbonitrilo	63		62%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2–Cloro–5–(metilsulfonil)benzo[d]oxazol	64		55%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2,7–diclorobenzo[d]oxazol	65		52%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.

2–Cloro–4–(trifluorometil)benzo[d]oxazol	66		45%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2,4,6–TriClorobenzo[d]oxazol	67		57%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2,5,6–triclorobenzo[d]oxazol	68		54%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.

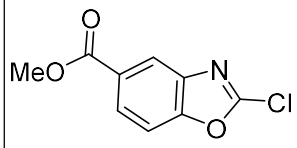
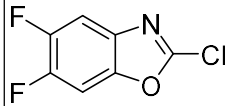
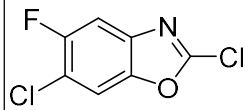
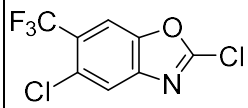
Producto intermedio 69

2,6–Dicloro–4–metilbenzo[d]oxazol

2,6–Dicloro–4–metilbenzo[d]oxazol

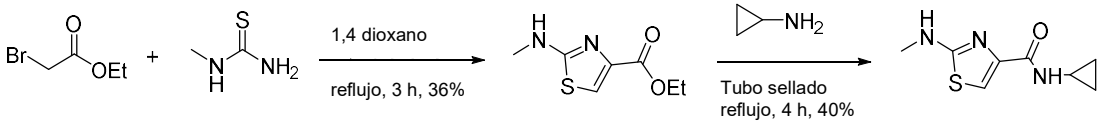
A una solución de 6–cloro–4–metilbenzo[d]oxazol–2–tiol (1.3g, 6.5 mmol) en DCM (50mL) se le añadieron DMF (0.5mL) y $SOCl_2$ (12mL) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua helada (20mL) y se extrajo con EtOAc (3x25mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2,6–dicloro–4–metilbenzo[d]oxazol como un sólido marrón claro. Rendimiento: 1.1g (85%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.80 (s,1H), 7.35 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2,6–Dicloro–4–metilbenzo[d]oxazol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–clorobenzo[d]oxazol–5–carboxilato de metilo	70		60%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2–Cloro–5,6–difluorobenzo[d]oxazol	71		52%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2,6–dicloro–5–fluorobenzo[d]oxazol	72		55%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
2,5–dicloro–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol	73		45%	Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.

Producto intermedio 74

N–Ciclopropil–2–(metilamino)tiazol–4–carboxamida



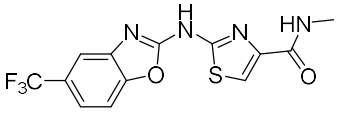
Etil 2–(metilamino)tiazol–4–carboxilato

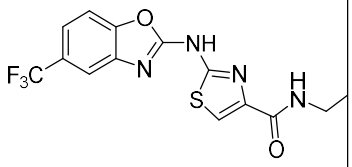
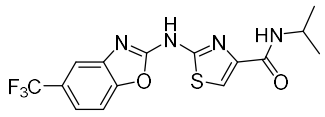
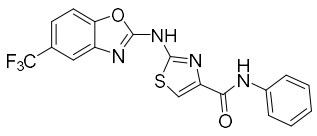
Una mezcla de etil 2–bromoacetato (6g, 30.0mmol) y 1–metiltiourea (2.92g, 0.030) en 1,4 dioxano se agitó a 90 °C durante 3h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (25mL) para proporcionar etil 2–(metilamino)tiazol–4–carboxilato como un sólido blanquecino. Rendimiento: 2.3g (40%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.72 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 187.15 $[M+H]^+$.

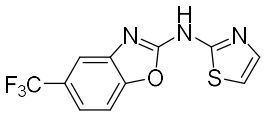
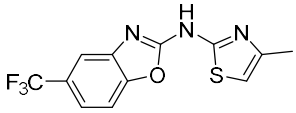
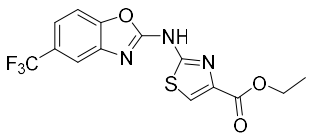
N–Ciclopropil–2–(metilamino)tiazol–4–carboxamida

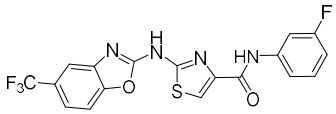
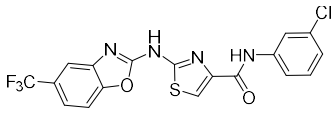
Una mezcla de etil 2–(metilamino)tiazol–4–carboxilato (3g, 10 mmmol) y ciclopropanamina (15mL) en ácido acético (2mL) se tomó en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 4h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua helada (100 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (100mL) seguido por Et_2O (100ml), se secó al vacío para proporcionar N–ciclopropil–2–(metilamino)tiazol–4–carboxamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 600 mg (28%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.74 (q, J= 4.3 Hz, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.84 (d, J = 4.3 Hz, 3H),2.74–2.77 (m, 1H), 0.64–0.68 (m, 2H), 0.48–0.58 (m, 2H) ; MS (ESI+) para CHNOS m/z 198.10 $[M+H]^+$.

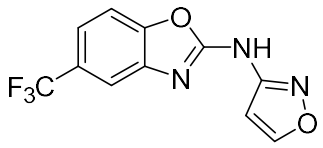
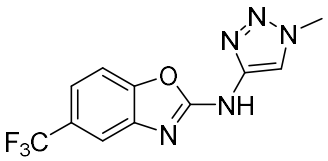
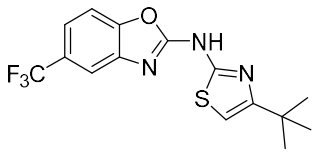
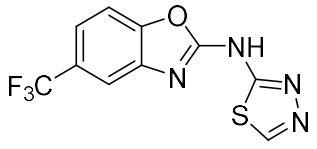
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a N–ciclopropil–2-((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida siguiendo la ruta sintética 1.

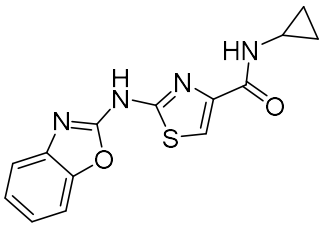
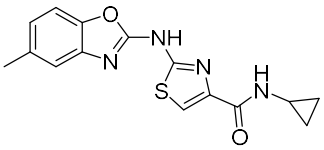
Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
N–metil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	2		28%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 343.23 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.9% (Tiempo de Ret. – 5.73 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.10 (bs, 1H), 8.28 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70–7.76 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.7

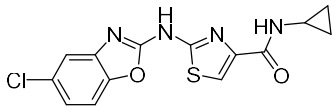
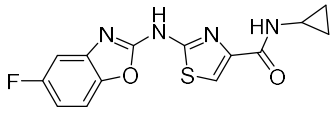
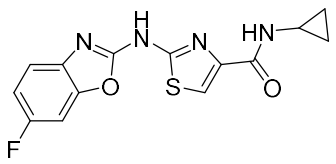
				Hz, 3H).
N–etil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	3		21%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 357.12 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.7% (Tiempo de Ret. Ret.- 5.97 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.16 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.70–7.86 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
N–Isopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	4		17%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 371.31 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.4% (Tiempo de Ret. – 6.17 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.18 (bs, 1H), 8.0 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98–4.08 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
N–Fenil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–	5		9%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 405.92 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.8% (Tiempo de Ret. Ret.- 6.66 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.36 (bs, 1H), 9.99 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71–

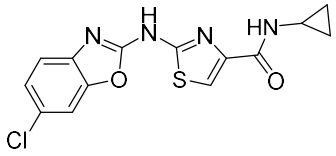
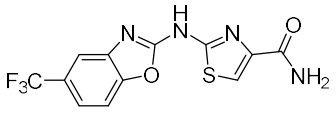
carboxamida				7.94 (m, 4H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34–7.40 (m, 2H), 7.12–7.15 (m, 1H).
N–(Tiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	6		17%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 286.23 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.9% (Tiempo de Ret. – 5.68 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.0 (bs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).
N–(4–metiltiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	7		22%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 300.28 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.1% (Tiempo de Ret. – 5.92 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.91 (bs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).
2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxilato de etilo	8		7%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 358.27 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.3% (Tiempo de Ret. – 6.66 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.57 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 6.8

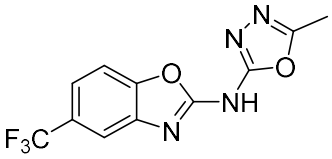
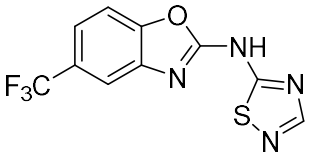
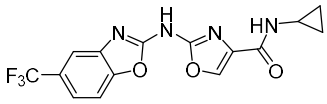
				Hz, 2H), 1.31 (t , *J* = 6.8 Hz, 3H).
N–(3–Fluorofenil)–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	9		7%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 423.07 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.4% (Tiempo de Ret. – 6.77 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.22 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55–7.58 (m, 2H), 7.38–7.44 (m, 1H), 6.94–6.98 (m, 1H).
N–(3–Clorofenil)–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	10		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 439.07 $[M+H]^+$; pureza por LC 95.3% (Tiempo de Ret. – 6.99 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.30 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

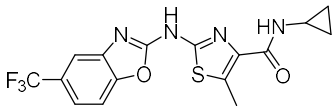
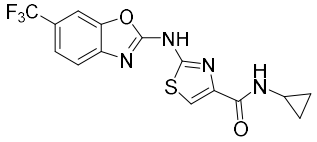
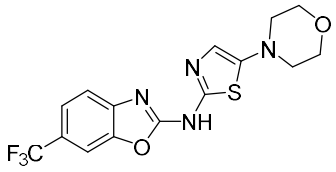
N–(Isoxazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	11		16%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 270.06 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.5% (Tiempo de Ret. – 5.98 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.02 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H).
N–(1–metil–1H–1,2,3–triazol–4–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	12		21%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 284.07 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.7% (Tiempo de Ret. – 5.17 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.68 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68–7.75 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).
N–(4–(*terc*–Butil)tiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	13		15%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 342.13 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.8% (Tiempo de Ret. – 6.90 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.97 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 1.28 (s, 9H).
N–(1,3,4–Tiadiazol–2–il)–5–(trifluorometil	14		14%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 287.06 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.6% (Tiempo de Ret. – 4.75 min); ^{1}H NMR

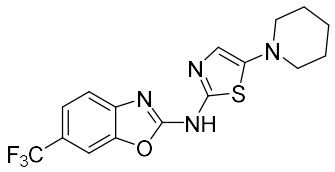
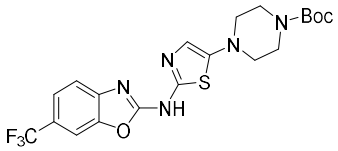
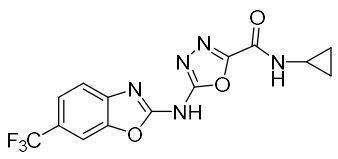
)benzo[d]oxazol–2–amina				(400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.53 (bs, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H).
2–(Benzo[d]oxazol–2–ilamino)–*N*–ciclopropiltiazol–4–carboxamida	15		24%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 301.28 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.9% (Tiempo de Ret. – 5.29 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.80 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40–7.52 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 2H), 2.78–2.82 (m, 1H), 0.71–0.74 (m, 2H), 0.55–0.61 (m, 2H).
N–Ciclopropil–2–((5–metilbenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	16		24%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 315.30 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.0% (Tiempo de Ret. – 5.12 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.87 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.76–2.85 (m, 1H), 0.71–0.74 (m, 2H), 0.55–0.61 (m, 2H).

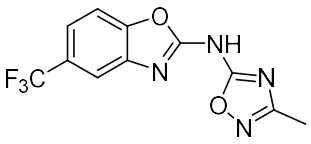
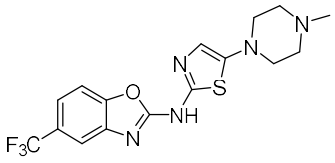
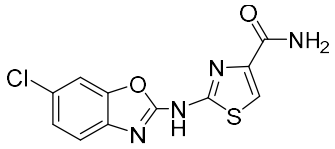
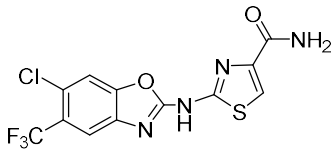
2–((5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–*N*–ciclopropiltiazol–4–carboxamida	17		23%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 335.27 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. – 5.81 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.05 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53–7.55 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.77–2.84 (m, 1H), 0.70–0.75 (m, 2H), 0.55–0.61 (m, 2H).
N–Ciclopropil–2–((5–fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	18		20%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 319.28 $[M+H]^+$; pureza por LC 95.7% (Tiempo de Ret. – 4.74 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.91 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49–7.54 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95–7.02 (m, 1H), 2.76–2.84 (m, 1H), 0.68–0.75 (m, 2H), 0.55– 0.61 (m, 2H).
N–Ciclopropil–2–((6–fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	19		27%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 319.29 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.9% (Tiempo de Ret. – 4.78 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.71 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51–7.61 (m, 1H), 7.43–7.48 (m, 1H),

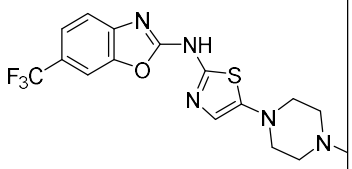
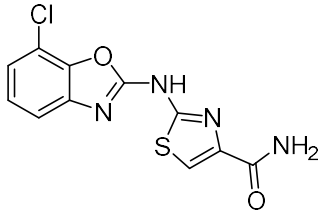
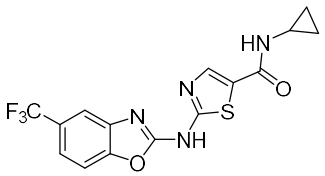
				7.06–7.14 (m, 1H), 2.76–2.85 (m, 1H), 0.69–0.75 (m, 2H), 0.55–0.61 (m, 2H).
2–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–*N*–Ciclopropiltiazol–4–carboxamida	20		24%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 335.25$[M+H]^+$; pureza por LC 96.8% (Tiempo de Ret. – 5.83 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.99 (bs, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.73 (bs, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.76–2.84 (m, 1H), 068–0.74 (m, 2H), 0.55–0.61 (m, 2H).
2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	21		5%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 329.35 $[M+H]^+$; pureza por LC 92.4% (Tiempo de Ret. – 4.82 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.11 (bs, 1H), 7.58–7.84 (m, 6H).

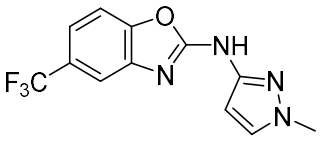
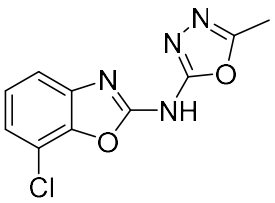
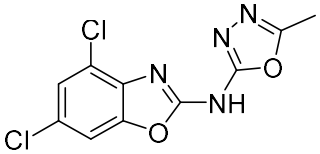
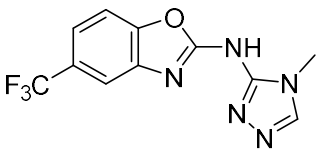
N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	22		6%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 285.38 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.2% (Tiempo de Ret. – 4.43 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.67–7.73 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).
N–(1,2,4–Tiadiazol–5–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	23		11%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 287.21 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.8% (Tiempo de Ret. – 4.66 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.15 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H).
N–Ciclopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)oxazol–4–carboxamida	24		8%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 353.12 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.9% (Tiempo de Ret. – 5.89 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.55 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61–7.66 (m, 2H), 2.76–2.83 (m, 1H), 0.74–0.81 (m, 2H), 0.49–0.65 (m, 2H).

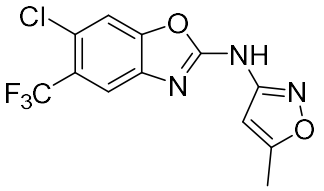
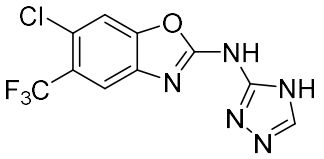
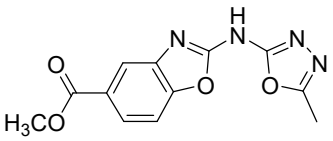
N–Ciclopropil–5–metil–2–((5–(trifluorometil)benzo[*d*]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	25		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 383.37 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.6% (Tiempo de Ret. – 5.75 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.77 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.77–2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 0.68–0.77 (m, 2H), 0.55–0.66 (m, 2H).
N–Ciclopropil–2–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	26		38%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 369.31$[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. – 5.14 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.16 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58–7.63 (m, 2H), 2.79–2.82 (m, 1H), 0.67–0.76 (m, 2H), 0.57–0.60 (m, 2H).
N–(5–Morfolinotiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	27		13%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 371.30 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.1% (Tiempo de Ret. – 5.88 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.55 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48–7.54 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.72 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.00 (t, J = 4.3 Hz,

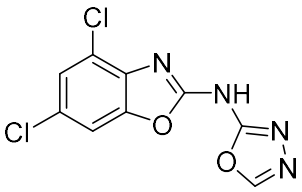
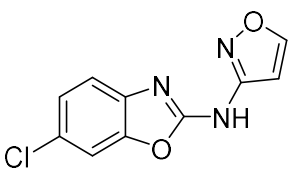
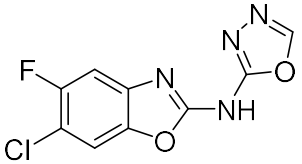
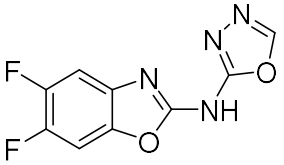
				4H).
N–(5–(Piperidin–1–il)tiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	28		10%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 369.40$[M+H]^+$; pureza por LC 96.1% (Tiempo de Ret. – 6.62 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.74 (bs, 1H), 7.47 (bs, 2H), 6.55 (bs, 1H), 2.95–3.01(m, 4H), 1.60–1.63 (m, 4H), 1.48–1.52 (m, 2H).
4–(2–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–5–il)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo	29		15%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 470.34 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.7% (Tiempo de Ret. – 5.78min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.54 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50–7.55 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.46 (bs, 4H), 2.98 (bs, 4H), 1.42 (s, 9H).
N–Ciclopropil–5–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	30		41%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 354.28 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.6% (Tiempo de Ret. – 4.43 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.80 (bs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.78–2.84 (m, 1H), 0.62–0.70 (m, 4H).

N–(3–metil–1,2,4–oxadiazol–5–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	31		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 285.25 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.9% (Tiempo de Ret. – 4.20 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.73–7.80 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).
N–(5–(4–Metilpiperazin–1–il)tiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	32		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 383.96 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.2% (Tiempo de Ret. – 4.88 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.43 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.34 (bs, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.02 (bs, 4H), 2.49 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H).
2–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	33		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 295.01 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.3% (Tiempo de Ret. – 4.75 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.91 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.63–7.77 (m, 3H).
2–((6–Cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–	34		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 263.04 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. – 5.87 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.0 (s, 1H), 7.90 (bs, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

carboxamida				
N–(5–(4–Metilpiperazin–1–il)tiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	35		15%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 384.08 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.8% (Tiempo de Ret. – 4.86 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.38 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.02 (bs, 4H), 2.46 (bs, 4H), 2.22 (bs, 3H).
2–((7–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	36		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 294.98 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. – 5.31min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.94 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (bs, 2H).
N–Ciclopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–5–carboxamida	37		15%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 369.33$[M+H]^+$; pureza por LC 97.1% (Tiempo de Ret. – 4.99min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.22 (bs, 1H), 8.49, (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.76–2.79 (m, 1H),

				0.69–0.73 (m, 2H), 0.53–0.60 (m, 2H).
N–(1–metil–1H–pirazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	38		14%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 283.20$[M+H]^+$; pureza por LC 96.3% (Tiempo de Ret. – 5.85 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.20 (bs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7.63–7.70 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).
7–Cloro–*N*–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	39		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 251.12 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.1% (Tiempo de Ret. – 4.26 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.08 (bs, 1H), 7.91–7.98 (m, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)
4,6–dicloro–*N*–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	40		24%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 285.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.9% (Tiempo de Ret. – 4.39 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).
N–(4–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–	41		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 284.19$[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de

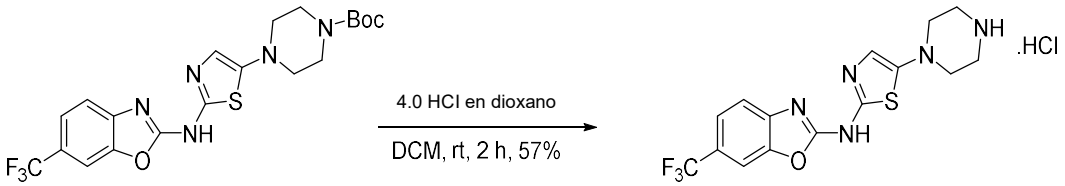
5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina				Ret. – 5.38min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.06 (s, 1H), 7.59–7.63 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H).
6–Cloro–*N*–(5–metilisoxazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	42		49%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 318.31 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.3% (Tiempo de Ret. – 6.55); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.01 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).
6–Cloro–*N*–(4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	43		28%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 304.30 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. – 5.02); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + d–TFA): δ 8.72 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).
2–((5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–5–carboxilato de metilo	44		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 277.21 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.7% (Tiempo de Ret. – 3.81min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

4,6–dicloro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	45		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 270.96 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.7% (Tiempo de Ret. (Tiempo de Ret. – 3.03min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + D_2O): δ 8.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).
6–Cloro–*N*–(isoxazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	46		14%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 235.99 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.3% (Tiempo de Ret. – 5.78min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.85 (bs, 1H), 8.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.4, Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H).
6–Cloro–5–fluoro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	47		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 254.99 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.4% (Tiempo de Ret. – 3.97min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.89 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41 (s, 1H).
5,6–diFluoro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	48		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 239.05 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.6% (Tiempo de Ret. – 4.59min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ

				8.84 (s, 1H), 7.83–7.89 (m, 1H), 7.42–7.50 (m, 1H).

Ruta sintética 2

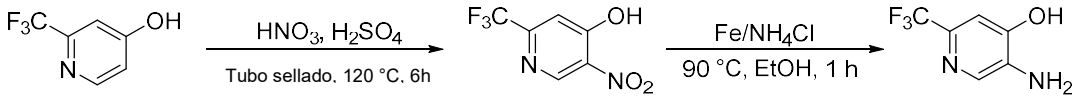
Clorhidrato de N–(5–(Piperazin–1–il)tiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 49)



A una solución de 4–(2–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–5–il)piperazina–1–carboxilato de terc-butilo (200mg, 0.40mmol) en CH_2Cl_2 (4mL) se añadió HCl 4 N en 1,4–dioxano (4mL) y se agitó a temperatura ambiente durante2 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (10mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de N–(5–(piperazin–1–il)tiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina y un sólido blanquecino. Rendimiento: 90mg (57%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.18 (bs, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.50–7.57 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.25 (bs, 8H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 370.38 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 75

5–Amino–2–(trifluorometil)piridin–4–ol



5–Nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–ol

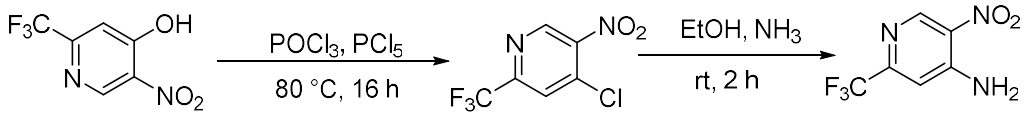
A una solución helada de 2–(trifluorometil)piridina–4–ol (1.95g, 11.9mmol) en H_2SO_4 (4.8mL) concentrado en tubo sellado se añadió gota a gota HNO_3 (12mL) fumante. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6h. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (100mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 5–nitro–2–(trifluorometil)piridina–4–ol como sólido marrón. Rendimiento: 2.2g (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 209.20 $[M+H]^+$.

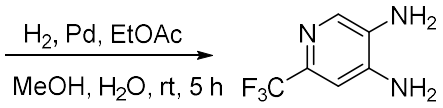
5–Amino–2–(trifluorometil)piridin–4–ol

A una solución de 5–nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–ol (2.2g, 10.5mmol) se le añadieron cloruro de amonio (2.9g, 52.8mmol), polvo de Fe (2.9g, 52.8mmol) y agua (3mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de lecho de celita. El filtrado se concentró, se diluyó con agua (25mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 5–amino–2–(trifluorometil)piridin–4–ol como un líquido marrón. Rendimiento: 890mg (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 179.01 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 76

6-(Trifluorometil)piridina–3,4–diamina





4–Cloro–5–nitro–2–(trifluorometil)piridina

A una solución agitada de 5–nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–ol (3.9g, 0.014mol), PCl_5 (4.5g, 0.021mol) y $POCl_3$ (2 mL, 0.02mol) se calentó a 80 °C durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua (100mL), solución de $NaHCO_3$ saturada (100mL) y salmuera (100mL). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 4–cloro–5–nitro–2–(trifluorometil)piridina como aceite amarillo. Rendimiento: 3g (94%); ^1H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 9.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 227.34 $[M+H]^+$.

5–Nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–amina

A una solución agitada de 4–cloro–5–nitro–2–(trifluorometil)piridina (1g, 4.42mmol) en etanol (7mL) en tubo sellado, se purgó gas de NH_3a –78 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar 5–nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–

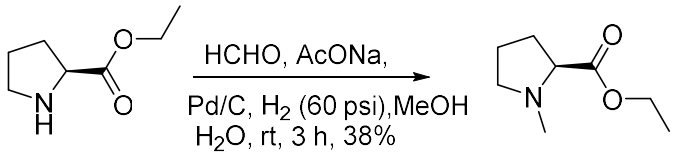
amina como sólido amarillo. Rendimiento: 1g (bruto); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 9.02 (s, 1H), 7.39 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 208.20 $[M+H]^+$.

6-(Trifluorometil)piridina–3,4–diamina

A una solución agitada de 5–nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–amina (1g, 4.83mmol) en MeOH/EtOAc (1.5:1), se añadió Pd–C después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h en atmosfera de nitrógeno. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con metanol (50mL). La capa de metanol se evaporó al vacío para proporcionar 6–(trifluorometil)piridina–3,4–diamina como un líquido rojo. Rendimiento: 700mg (81%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 7.69 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.73 (bs, 2H), 5.08 (bs, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 178.03 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 77

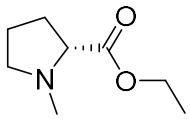
Etil metil–L–prolinato



A una solución de etil L–prolinato (5g, 3.49mmol) en EtOH (30mL) se le añadieron AcONa (2.8g, 3.49mmol), formaldehído (37% en H_2O, 10mL), Pd–C (1g) a temperatura ambiente en el reactor Parr. La mezcla de reacción se agitó bajo atmófera de H_2 (60psi) a temperatura ambiente durante 3h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con EtOH (100mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se acidificó con HCl 1N (100mL) y se extrajo con Et_2O (200mL). La capa acuosa se basificó a pH 12 con K_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (50mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar etil metil–L–prolinato como un aceite incoloro. Rendimiento: 2.1 g (38%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (bs, 1H), 2.80–2.91 (m 2H), 2.22 (s, 3H), 1.65–2.15 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 144.20 $[M+H]^+$.

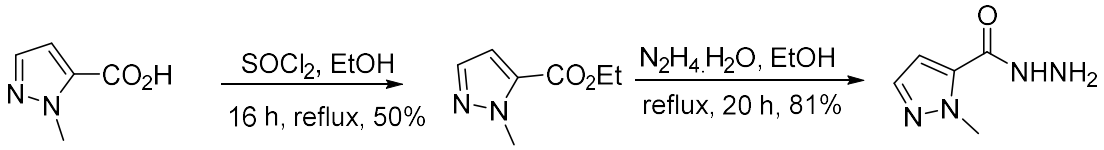
El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a etil metil–L–prolinato.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

Etil metil–D–prolinato	78		37%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 126.21 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.80 (bs, 2H), 1.90–2.05 (m, 1H), 0.90–1.08 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 2H).

Producto intermedio 79

1–metil–1H–pirazol–5–carbohidrazida



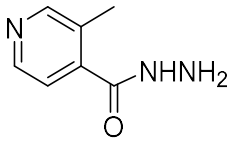
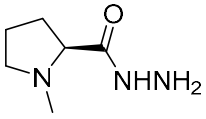
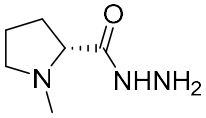
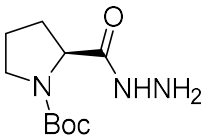
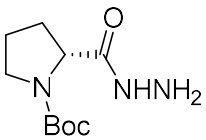
Etil 1–metil–1H–pirazol–5–carboxilato

A una solución agitada de ácido 1–metil–1H–pirazol–5–carboxílico (5g, 37.0mmol) en EtOH (30mL) se añadió $SOCl_2$ (4.35mL, 58.0mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se basificó mediante $NaHCO_3$ ac. (100mL) y se extrajo con EtOAC (50mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar etil 1–metil–1H–pirazol–5–carboxilato como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 3.0g (50%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H) 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 155.22$[M+H]^+$.

1–metil–1H–pirazol–5–carbohidrazida

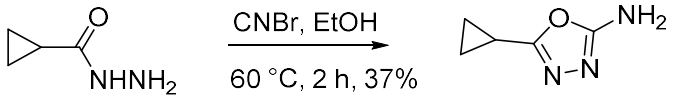
A una solución de etil 1–metil–1H–pirazol–5–carboxilato (3g, 19.4mmol) en EtOH (20mL) se añadió hidrato de hidrazina (10mL, 194mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 14h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (50mL), se secó al vacío para proporcionar 1–metil–1H–pirazol–5–carbohidrazida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3g (50%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.74 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.04 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 141.16 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 1–metil–1H–pirazol–5–carbohidrazida.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
3–Metilisonicotinohidrazida	80		54%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 151.99 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.63 (bs, 1H), , 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (bs, 2H), 2.50 (s, 3H).
(S)–1–Metilpirrolidina–2–carbohidrazida	81		60%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 144.22$[M+H]^+$. Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
(R)–1–Metilpirrolidina–2–carbohidrazida	82		55%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 144.22 $[M+H]^+$. Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
(S)-2-(hidrazinacarbonil)pirrolidina–1–carboxilato *de* terc-butilo	83		55%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 230.31 $[M+H]^+$. Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
(R)–*2–(hidrazinacarbonil)pirrolidina–1–carboxilato*de terc–butilo	84		50%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 230.31 $[M+H]^+$. Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.

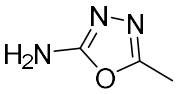
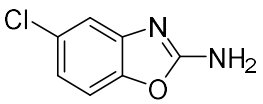
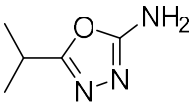
Producto intermedio 85

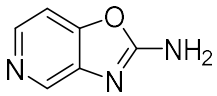
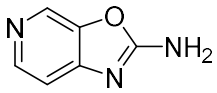
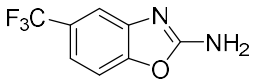
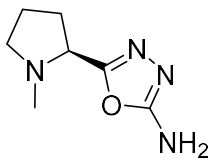
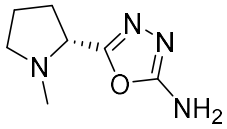
5–Ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–amina



A una solución de ciclopropanocarbohidrazida (2.0 g, 19.9mmol) en EtOH (75mL) se añadió bromuro de cianógeno (4.2g, 39.6mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en una solución de $NaHCO_3$ saturado (100mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM (50mL) seguido por Et2O (25mL), se secó al vacío para proporcionar 5–ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–amina como un sólido blanquecino Rendimiento: 926mg (37%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 126.21 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.80 (bs, 2H), 1.90–2.05 (m, 1H), 0.90–1.08 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 2H)

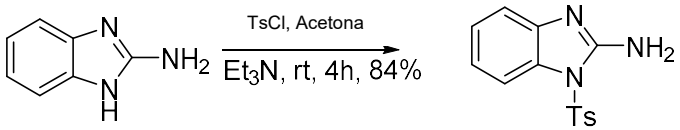
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 5–ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–amina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	86		20%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 100.11 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.80 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).
5–clorobenzo[d]oxazol–2–amina	87		78%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 167.18 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.55 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.10–7.19 (m, 2H).
5–Isopropil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	88		20%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.83 (s, 2H), 2.91–3.01 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

Oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina	89		46%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 135.95 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H).
Oxazolo[5,4–c]piridina–2–amina	90		25%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 163.22 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (bs, 2H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H).
5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	91		32%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 203.0 $[M+H]^+$.
(S)–5–(1–Metilpirrolidin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	92		55%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 169.22 $[M+H]^+$. Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.
(R)–5–(1–metilpirrolidin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	93		45%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 169.22 $[M+H]^+$. Los datos brutos mostraron el producto. Se continuó sin purificación adicional.

Producto intermedio 94

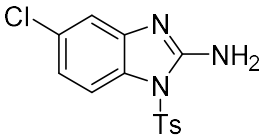
1–Tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–amina



A una solución de 1H–benzo[d]imidazol–2–amina (5g, 37.5mmol) en acetona (50mL) se le añadieron lentamente trietilamina (15.8mmol, 112.7mmol) y Tscl (8.5g, 45.1 mmol) en acetona

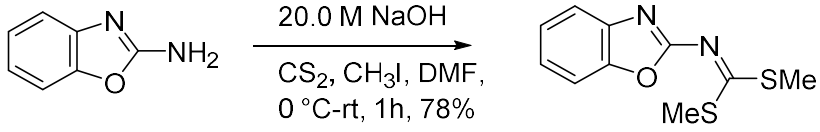
(25mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se añadió al H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM (100mL), se secó al vacío para proporcionar 1–tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–amina como un sólido marrón. Rendimiento: 9 g (84%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.14 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (bs, 2H), 7.09–7.15 (m, 2H), 6.99–7.06 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 288.09 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 1–tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–amina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–Cloro–1–tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–amina	95		61%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 322.29 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.89–7.97 (m, 2H) 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42–7.49 (m, 2H), 7.34 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.12–7.27 (m, 1H), 7.01–7.05 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

Producto intermedio 96

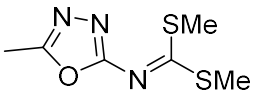
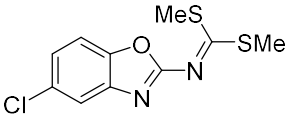
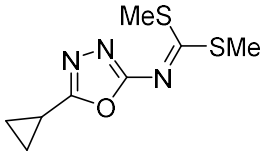
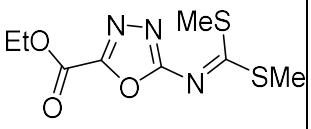
Benzo[d]oxazol–2–ilcarbonimidoditioato de dimetilo

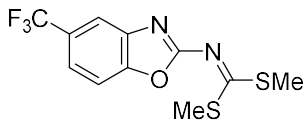
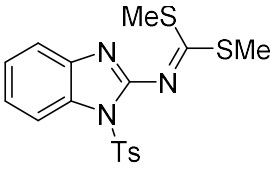
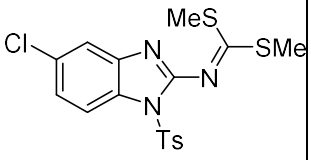


A una suspensión de benzo[d]oxazol–2–amina (5.0g, 37.3mmol) en DMF (50mL) se añadió NaOH 20.0 M (1.86mL, 37.3mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió gota a gota CS_2 (6.32mL, 93.2mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó además durante 10 min a 0 °C. Se añadió una porción adicional de NaOH 20.0 M (1.86mL, 37.3mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó nuevamente durante 10 min a 0 °C. Finalmente, CH_3I (5.84mL, 93.2mmol) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua helada

(100 mL) y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (50 mL) seguido de hexano (30 mL) y se secó a presión reducida para obtener dimetil benzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato como sólido blanquecino. Rendimiento: 6.92g (78%). MS (ESI+) para CHNOS m/z 239.03 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.64 (bs, 2H), 7.32 (bs, 2H), 2.67 (bs, 6H).

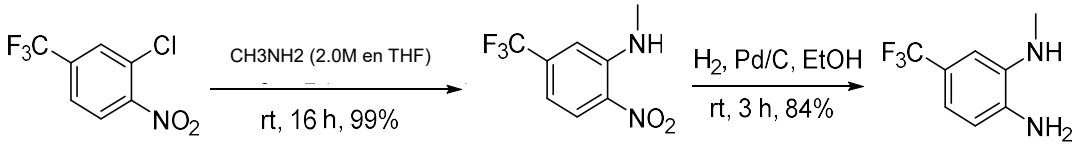
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a dimetil benzo[d]oxazol–2–ilcarbonimidoditioato.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	97		43%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 204.21 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 2.62 (bs, 6H), 2.44 (s, 3H).
(5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	98		50%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 273.13 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34–7.38 (m, 1H), 2.67 (s, 6H).
(5–ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	99		60%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 230.19 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 2.56–2.80 (bs, 6H), 2.12–2.20 (m, 1H), 1.09–1.18 (m, 2H), 0.90–1.07 (m, 2H).
5–((bis(metiltio)metileno)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	100		25%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 262.21 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	101		13%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 306.91 $[M+H]^+$.
(1–tosil–1H–benzo[*d*]imidazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	102		35%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 280.97$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89–7.93 (m, 1H), 7.55–7.69 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29–7.34 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).
(5–cloro–1–tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	103		10%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 426.12$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36–7.47 (m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

Producto intermedio 104

N^1–metil–5–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina



N–metil–2–nitro–5–(trifluorometil)anilina

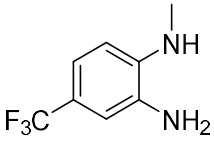
Una mezcla de 2–cloro–1–nitro–4–(trifluorometil)benceno (3g, 13.3mmol) y metilamina (2 M en THF) se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25mL) y se extrajo con EtOAc (3x25mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50mL), se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar N–metil–2–nitro–5–(trifluorometil)anilina como un sólido

amarillo. Rendimiento: 2.9g (99%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 221.2 $[M+H]^+$.

N^1–metil–5–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina

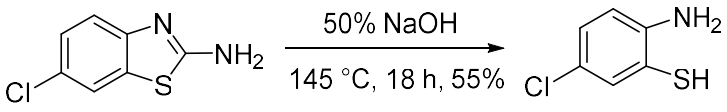
A una solución agitada de N–metil–2–nitro–5–(trifluorometil)anilina (1.5g, 6.31mmol) en EtOH (20mL) se añadió Pd/C al 10% (700mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h bajo atmósfera de H_2 (1atm). La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con EtOH (50mL). El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar N^1–metil–5–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina como líquido marrón. Rendimiento: 1.1g (84%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.14 (bs, 2H), 4.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 191.17 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 1 N^1–metil–5–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
N^1–metil–4–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina	105		97%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 190.64 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.86 (bs, 2H), 2.75 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

Producto intermedio 106

2–Amino–5–clorobencenotiol

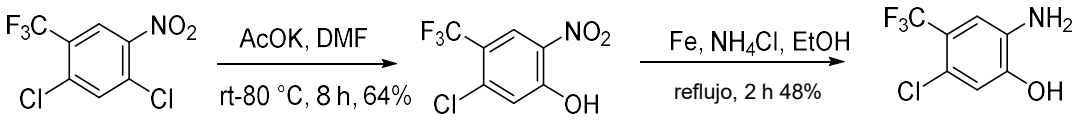


Una mezcla de 6–clorobenzo[d]tiazol–2–amina 8g, 43.4 mmol) en solución de NaOH ac. al 50% (120 mL) se agitó a 145 °C durante 18 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (50mL) y se filtró. El filtrado se

enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 6–7 con ciclopropanamina glacial. La mezcla se extrajo con Et_2O (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para obtener el compuesto como líquido marrón como un dímero (2,2'–disulfanodiilbis(4–cloroanilina). MS (ESI–) para CHNOS m/z 315.11 $[M–H]^+$.

Producto intermedio 107

2–Amino–5–Cloro–4–(trifluorometil)fenol



5–Cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)fenol

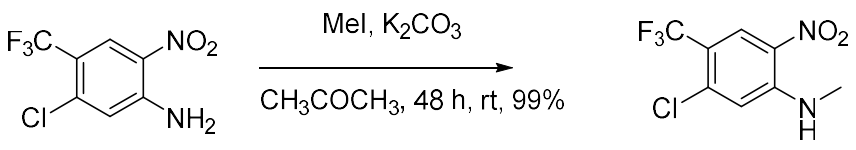
A una solución de 1,5–dicloro–2–nitro–4–(trifluorometil)benceno (5g, 19.2mmol) en DMF (30mL) se añadió acetato de potasio (4.2g, 42.4mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1N, y se extrajo con EtOAc (100mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con EtOAc al 5% en hexano para proporcionar 5–cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)fenol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3g (64%);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.36 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (s, 1H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 240.11 $[M–H]^+$.

2–Amino–5–Cloro–4–(trifluorometil)fenol

A una mezcla de 5–cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)fenol (500mg, 2.1mmol) en EtOH (5mL) y H_2O (5mL) se le añadieron polvo de Fe (576 mg, 10.5mmol) y cloruro de amonio (553mg 10.5mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de almohadilla de celita. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 25 mL). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 2–amino–5–cloro–4–(trifluorometil)fenol como un líquido incoloro. Rendimiento: 210 mg (48%);^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.02 (s, 1H), 6.83 (s, 1H) ; MS (ESI–) para CHNOS m/z 210.13 $[M–H]^+$.

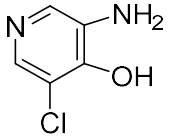
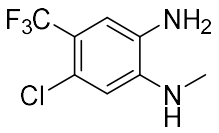
Producto intermedio 108

5–Cloro–N–metil–2–nitro–4–(trifluorometil)anilina



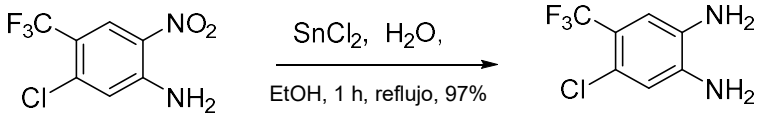
A una solución de 5–cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)anilina (2g, 8.31mmol) en acetona (50mL) se le añadieron K_2CO_3 (3.45g, 24.94mmol) y MeI (11.8g, 83.14mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se diluyó con H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 5–cloro–N–metil–2–nitro–4–(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. Rendimiento: 2 g (95%);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.01 (d, J = 4.9 Hz, 3H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 253.13 $[M–H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 2–amino–5–cloro–4–(trifluorometil)fenol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
3–Amino–5–cloropiridin–4–ol	109		Bruto usado	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 145.06 $[M+H]^+$.
5–Cloro–N^1–metil–4–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina	110		52%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 225.01 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 111

4–Cloro–5–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina

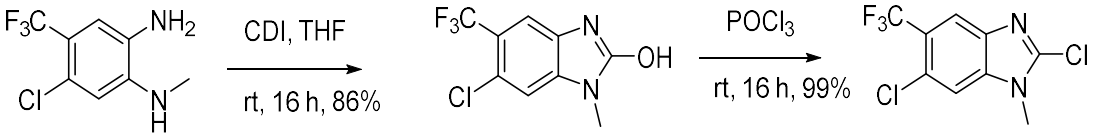


A una solución de 5–cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)anilina (2g, 8.31mmol) en EtOH: H_2O (5:1, 10mL) se añadió $SnCl_2$ (4.73g, 24.9mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a

través de una almohadilla de celita y se concentró a presión reducida para proporcionar 4–cloro–5–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina como un semisólido amarillo. Rendimiento: 1.7 g (97%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.68–5.08 (bs, 4H), MS (ESI–) para CHNOS m/z 209.15 $[M–H]^+$.

Producto intermedio 112

2,6–dicloro–1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol



6–Cloro–1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–ol

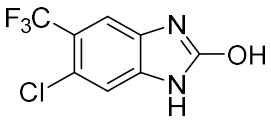
A una solución de 5–cloro–N^1–metil–4–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina (1g, 4.45mmol) en THF (50mL) se añadió CDI (3.61g, 22.3mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se diluyó con H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 6–cloro–1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–ol como sólido marrón. Rendimiento: 900mg (86%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.31 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.31 (s, 3H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 249.15 $[M–H]^+$.

2,6–Dicloro–1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol

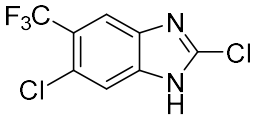
Una solución de 6–cloro–1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–ol (500mg, 2.0mmol) en $POCl_3$ (20 mL) se calentó a 80 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua helada (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2,6–dicloro–1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol. Rendimiento: 500mg (93%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 269.0 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 6–cloro–1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–ol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

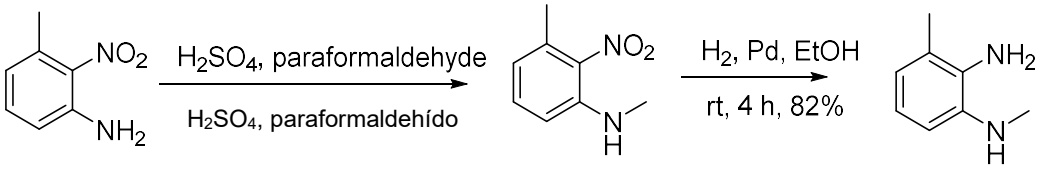
6–Cloro–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–ol	113		20%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 235.14 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.22 (bs, 1H), 11.10 (bs, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H).

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 2,6–dicloro–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2,6–dicloro–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol	114		66%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 253.13 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): $\delta]^+$ δ 13.98 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

Producto intermedio 115

N^1,3–Dimetilbenceno–1,2–diamina



N,3–Dimetil–2–nitroanilina

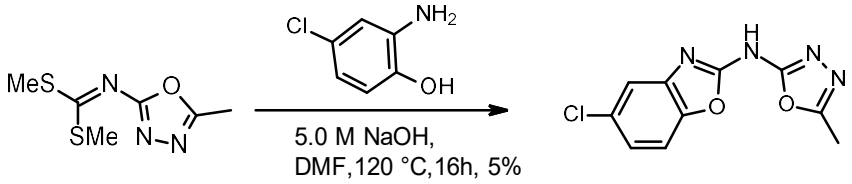
A una solución de 3–metil–2–nitroanilina (500mg, 3.28mmol) en H_2SO_4 (2mL) se añadió lentamente paraformaldehído (400mg, 13.3mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1h. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se vertió en H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla 100–200), eluyendo con 2% EtOAc en hexano para proporcionar N,3–dimetil–2–nitroanilina como un sólido amarillo. Rendimiento: 160mg (29%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.21–7.29 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.48 (s, 2H).

N^1,3–Dimetilbenceno–1,2–diamina

A una solución de N,3–dimetil–2–nitroanilina (160mg, 0.96mmol) en MeOH (10mL), se añadió Pd–C al 10% (160 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 en balón durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se completó y se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con MeOH (50mL). El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar N^1,3–dimetilbenceno–1,2–diamina como un líquido rojo. Rendimiento: 100mg (82%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 6.70–6.81 (m, 1H), 6.58–6.66 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 137.01 $[M+H]^+$.

Ruta sintética 3

5–Cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 50)

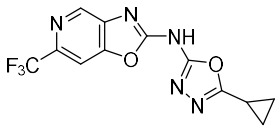
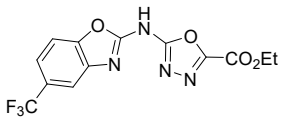
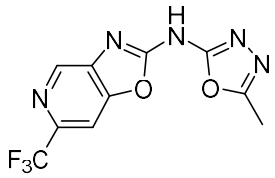
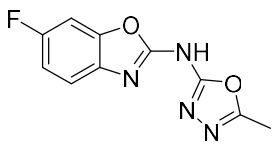


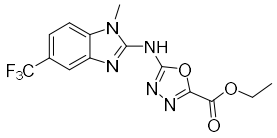
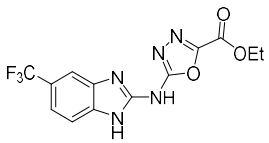
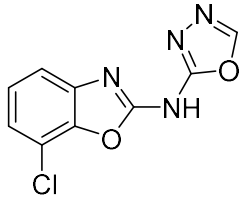
5–Cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina

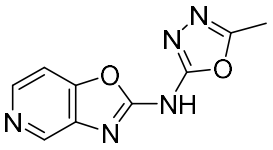
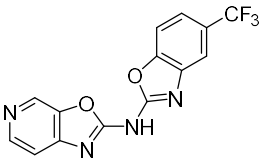
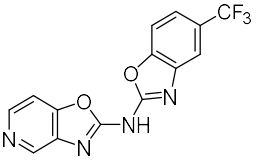
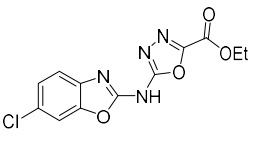
A una solución de 2–amino–4–clorofenol (500mg, 3.49mmol) en DMF (10mL) se añadió solución de NaOH 5.0 N (1.4mL, 6.96mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y (5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo (708mg, 3.49mmol) se añadió a este a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (50 mL), se acidificó a pH 4-5 con HCl 1.0N y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua helada (2X50mL), salmuera (100mL), se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con DCM (5.0mL) seguido por Et_2O (10mL) y se secó a presión reducida para proporcionar 5–cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino Rendimiento: 43mg (5%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 250.98 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. Ret. 5.41 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.40 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22–7.27 (m, 1H), 2.42 (S, 3H).

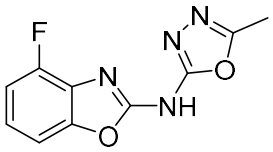
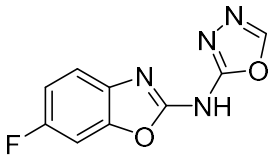
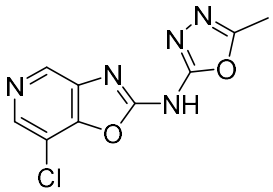
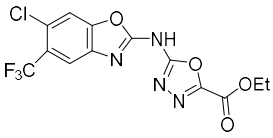
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a 5–cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina con el uso de la ruta sintética 3.

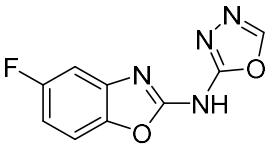
Nombre	Ejemp	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

	lo			
N–(5–Ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil) oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	51		13%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 312.26 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.9% (Tiempo de Ret. – 5.77min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.44 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.01 (bs, 1H), 0.98 (bs, 2H), 0.87 (bs, 2H).
5–((5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	52		24%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 343.30 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.42% (Tiempo de Ret. – 1.79 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil) oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	53		6%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 286.09 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.6% (Tiempo de Ret. – 5.11min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).
6–Fluoro–*N*–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–	54		13%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 235.05 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.2% (Tiempo de Ret. – 4.02min); ^{1}H NMR (400

il)benzo[d]oxazol–2–amina				MHz, DMSO–d_6): δ 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.12 (bs, 1H), 2.41 (s, 3H).
5–((1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	55		31%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 356.15 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.0% (Tiempo de Ret. – 5.91 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.29 (bs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58–7.69 (m, 2H), 4.38 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
5–((5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	56		57%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 342.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.2% (Tiempo de Ret. – 5.36 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.50 (bs, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46–7.57 (m, 2H), 4.38 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
7–Cloro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	57		35%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 237.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 99% (Tiempo de Ret. – 3.88 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.86 (s, 1H), 7.36–7.41 (m, 1H), 7.25–7.35 (m, 2H).

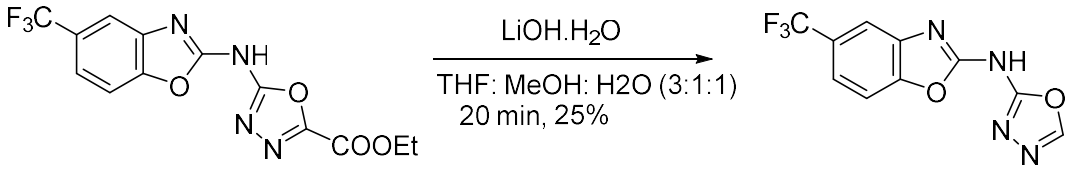
N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina	58		17%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 218.14 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.4% (Tiempo de Ret. – 5.51 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.91 d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).
N–(5–(triFluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[5,4–c]piridin–2–amina	59		27%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 321.24 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.2% (Tiempo de Ret. – 4.80 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42–7.74 (m, 2H), 7.20–7.42 (m, 2H).
N–(5–(triFluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	60		47%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 321.12 [M+H]+; pureza por LC 94.4% ; 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6*): δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23–7.38 (m, 2H).
5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	61		28%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 309.17 [M+H]+; pureza por LC 93% (Tiempo de Ret. – 1.61 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6*): δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (t, J

				= 6.9 Hz, 3H).
4–Fluoro–*N*–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	62		8%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 235.20 [M+H]+; pureza por LC 98.2% (Tiempo de Ret. – 3.53 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6*): δ 8.52 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.77–6.85 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).
6–Fluoro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	63		9%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 221.02 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. – 3.38); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.39 (bs, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* =2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.36–7.47 (m, 1H), 7.11–7.21 (m, 1H).
7–Cloro–*N*–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	64		17%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 252.22 $[M+H]^+$; pureza por LC 95.2% (Tiempo de Ret. – 4.25) ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).
5–((6–cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–	65		34%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 377.14 [M+H]+; pureza por LC 96%) 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6*): δ 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (q, *J* = 7.1

oxadiazol–2–carboxilato de etilo				Hz, 3H).
5–Fluoro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	66		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 221.02 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.2% (Tiempo de Ret. – 4.47) ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.68 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.47–7..62 (m, 1H), 7.21–7.29 (m, 1H). 7.01–7.11 (m, 1H).

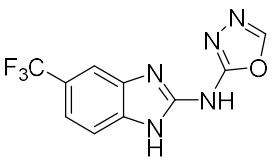
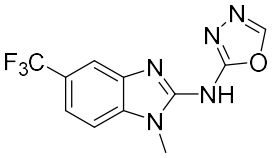
Ruta sintética 4

N–(1,3,4–Oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 67)



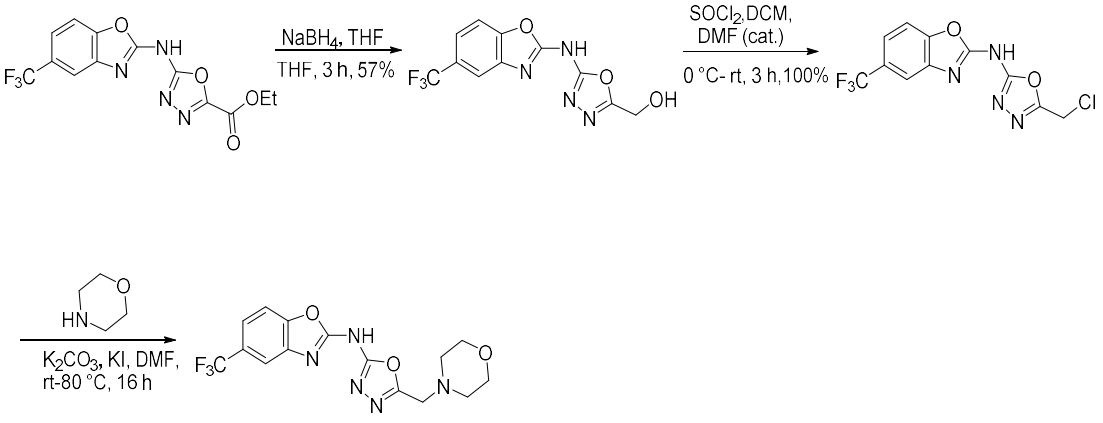
A una solución agitada de 5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo (100mg, 2.9mmol) en THF:MeOH:H_2O (3:1:1, 5.0mL) se añadió LiOH.H_2O (25mg, 0.58mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se acidificó a pH =2 con HCl 1N. El precipitado sólido se filtró, se trituró con Et_2O (5mL) y se secó al vacío para proporcionar N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 20 mg (25%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.87 (s, 1H), 7.66–7.82 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 271.04 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina siguiendo la ruta sintética 4.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
N–(5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	68		31%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 270.07 $[M+H]^+$; pureza por LC 97% (Tiempo de Ret. –5.06 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.18 (bs, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 2H).
N–(1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	69		50%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 284.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.7% (Tiempo de Ret. –5.62 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.09 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53–7.61 (m, 2H), 3.59 (s, 3H).

Ruta sintética 5

N–(5–(morfolinometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 70)



(5–((5–(Trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanol

A una solución agitada de 5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo (2g, 5.84mmol) se añadió porciones de borohidruro de sodio (700mg, 17.5mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH al 5% en EtOAC (100mL) y se lavó con solución de NH_4Cl saturada (100mL). La capa acuosa se extrajo con MeOH al 5% en EtOAC (50mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (50mL) para proporcionar (5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1g (57%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 301.23 $[M+H]^+$.

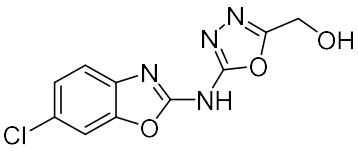
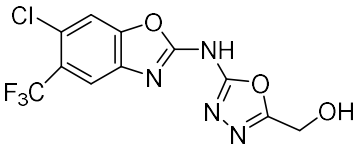
N–(5–(clorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina

A una suspensión agitada de (5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanol (400mg, 13.3mmol) en DCM (20mL) se añadieron DMF (cat.) y $SOCl_2$ (2.0mL) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se evaporó bajo atmósfera de N_2 para proporcionar N–(5–(clorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina como sólido viscoso blanquecino. Rendimiento: 400mg (bruto). El residuo se usó en la siguiente etapa como tal.

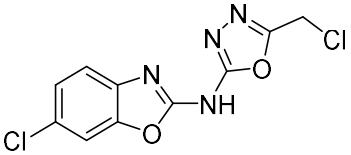
N–(5–(morfolinometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina

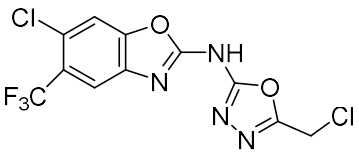
A una mezcla deN–(5–(clorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (400mg) obtenido de la etapa anterior en DMF (5mL) se añadieron K_2CO_3 (1.85g, 13.3mmol), KI (110mg, 0.66mmol) y morfolino (0.2mL, 1.5mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 8h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. EL residuo se diluyó con H_2O (25mL) y se extrajo con 10% IPA en $CHCl_3$ (3x25mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC prep para proporcionar N–(5–(morfolinometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 150mg (32%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.65 (bs, 4H), 2.98 (bs, 4H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 370.23 $[M+H]^+$.

Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a (5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanol.

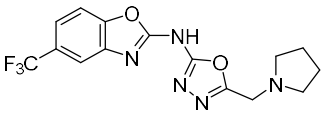
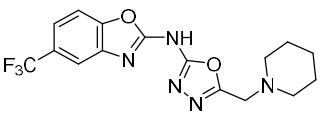
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
(5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanol	116		58%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 267.19 [M+H]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H).
(5–((6–Cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanol	117		63%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 335.02 [M+H]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.59 (bs, 1H), 4.42 (s, 2H).

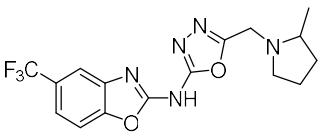
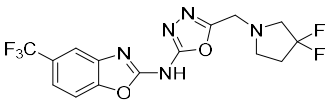
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a (N–(5–(clorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina.

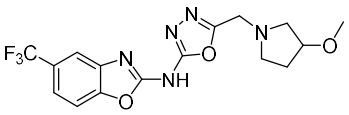
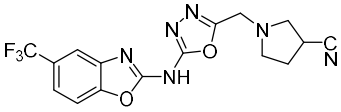
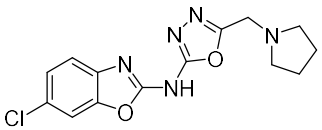
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
6–Cloro–*N*–(5–(clorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	118		Bruto usado	No se registran los datos.

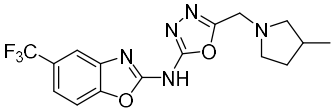
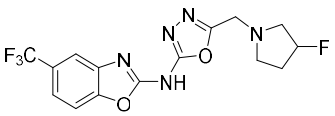
6–Cloro–N–(5–(clorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol –2–amina	119		Bruto usado	No se registran los datos.

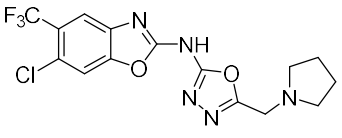
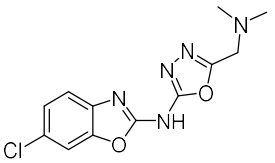
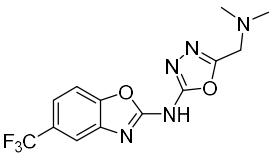
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a N–(5–(morfolinometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina siguiendo la ruta sintética 5.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
N–(5–(Pirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	71		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 354.25 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.2% (Tiempo de Ret. –4.76min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.35 (bs, 4H), 1.96 (bs, 4H).
N–(5–(Piperidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometi	72		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 368.0 $[M+H]^+$; pureza por LC 98% (Tiempo de Ret. –4.61min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5

l)benzo[d]oxazol–2–amina				Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.22 (bs, 4H), 1.74 (bs, 4H), 1.51 (bs, 2H).
N–(5–((2–metilpirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	73		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 368.32 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.5% (Tiempo de Ret. –4.61min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6+ D_2O): δ 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 15.0Hz, 1H), 4.54 (d, J = 15.0Hz, 1H), 3.58 (bs, 2H), 3.29 (bs, 1H), 2.20 (bs, 1H), 1.91–1.98 (m, 2H), 1.63 (bs, 1H), 1.34 (d, J = 6.5, 3H).
N–(5–((3,3–di F luoropirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	74		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 390.28 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.9% (Tiempo de Ret. –4.74min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.69–7.76 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.05–3.13 (m, 2H), 2.86–2.91 (m, 2H), 2.23–2.36 (m, 2H).

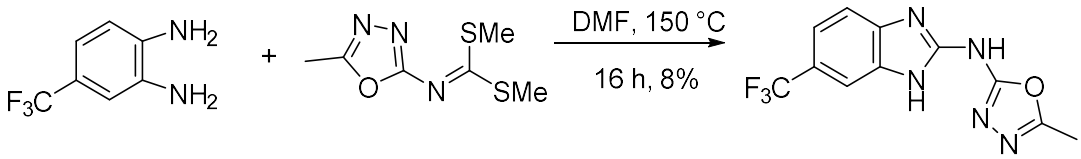
N–(5–((3–Metoxipirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	75		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 384.23 $[M+H]^+$; pureza por LC 91.7% (Tiempo de Ret. –4.28min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6+ D_2O): δ 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.40–3.58 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.09 (bs, 1H).
1–((5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metil)pirrolidina–3–carbonitrilo	76		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 379.22 $[M+H]^+$; pureza por LC 95.8% (Tiempo de Ret. –4.39min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.41 (bs, 1H), 2.70–3.20 (m, 4H), 2.28–2.34 (m, 1H), 2.01–2.09 (m, 1H).
6–Cloro–*N*–(5–(pPirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	77		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 320.20 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.7% (Tiempo de Ret. –4.18min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.61 (bs,

				4H), 1.73 (bs, 4H).
N–(5–((3–metilpirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	78		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 368.0$[M+H]^+$; pureza por LC 97.3% (Tiempo de Ret. –5.90min); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.60–7.71 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 3.50–3.80 (m, 3H), 3.06 (bs, 1H), 2.54 (bs, 1H), 2.30 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.16 (s, 3H).
N–(5–((3–Fluoropirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	79		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 372.36 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.1% (Tiempo de Ret. –4.45min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + *dTFA*): δ 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.54 (s. 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 4.83 (s, 2H), 3.48–4.01 (m, 4H), 2.26 (bs, 2H).

6–Cloro–*N*–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	80		21%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 388.2 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.7% (Tiempo de Ret. – 2.70); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.99 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.38 (bs, 4H), 1.97 (bs, 4H).
6–Cloro–*N*–(5–((dimetilamino)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	81		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 294.25 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. – 4.06); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J =1.8, 8.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.81 (s, 6H).
N–(5–((Dimetilamino)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	82		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 328.14 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.2% (Tiempo de Ret. – 4.62); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.84 (s, 6H).

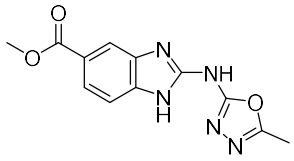
Ruta sintética 6

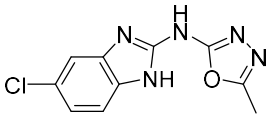
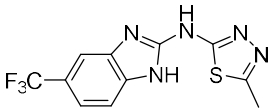
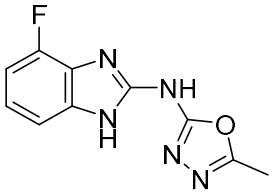
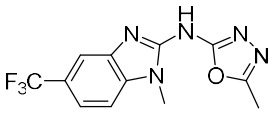
5–metil–N–(6–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina (Ejemplo 83)

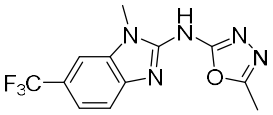
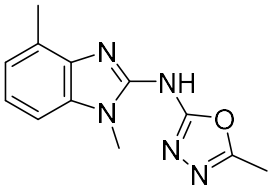


Una mezcla de reacción de 4–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina (500 mg, 2.84mmol) y (5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo (576mg, 2.84mmol) en DMF (5mL) se agitó a 150 °C durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada (50mL). El precipitado sólido se filtró, se lavó con H_2O (100mL), se trituró con Et2O (25mL) y se secó a presión reducida para obtener 5–metil–N–(6–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 62mg (8.0%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.1 (bs, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (bs, 2H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 284.11 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a 5–metil–N–(6–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina siguiendo la ruta sintética 6.

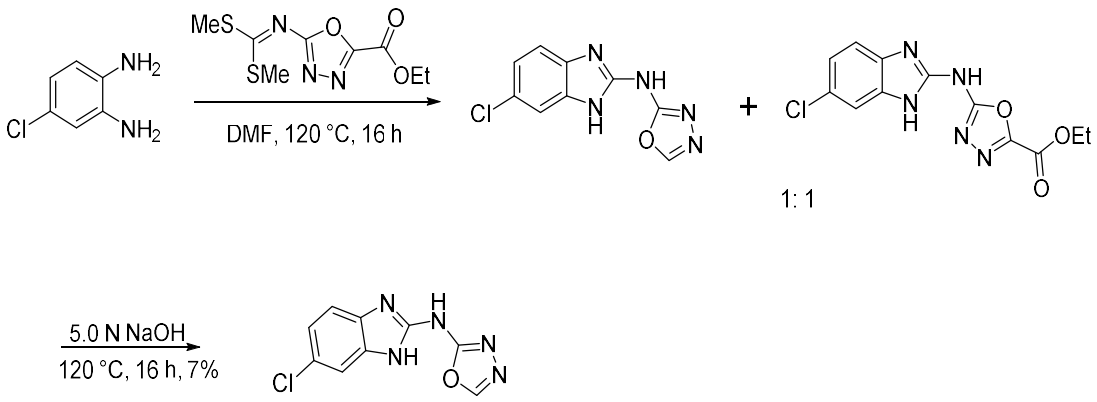
Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–((5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)–1H–benzo[d]imidazol–5–carboxilato de metilo	84		24%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 274.10 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.2% (Tiempo de Ret. – 4.29min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.5 (bs, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

N–(5–Cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	85		26%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 250.02 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.4% (Tiempo de Ret. –4.58min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.90 (bs, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).
5–metil–*N*–(5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–tiadiazol–2–amina	86		18%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 300.10 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.2% (Tiempo de Ret. –5.10 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.05 (bs, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).
N–(4–Fluoro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	87		10%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 234.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.7% (Tiempo de Ret. –4.09 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.50 (bs, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96–7.12 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).
5–metil–*N*–(1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–	88		16%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 298.08 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.8% (Tiempo de Ret. –5.46 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.01 (bs, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

oxadiazol–2–amina				
5–metil–*N*–(1–metil–6–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	89		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 298.12 $[M+H]^+$; pureza por LC 98% (Tiempo de Ret. –5.45 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz,1H), 3.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) Hz, 1H).
N–(1,4–dimetil–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	90		5%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 244.15$[M+H]^+$; pureza por LC 99.2% (Tiempo de Ret. –4.86min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13–7.19 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Ruta sintética 7

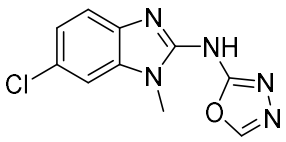
N–(6–Cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina (Ejemplo 91)



Una mezcla de reacción de 4–(trifluorometil)benceno–1,2–diamina (500mg, 2.84mmol) y dimetil (5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)carbonimidoditioato (576mg, 2.84mmol) en DMF (5mL) se agitó a 120 °C durante 16h. El TLC mostró consumo completo de las SM. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada (50mL). El precipitado sólido se filtró, se lavó con H_2O (30mL) y se secó para proporcionar la mezcla de N–(6–cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina y etil 5–((6–cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato en relación 1:1 como un sólido marrón. A este residuo en DMF (5 mL) se le añadió una solución de NaOH 5 N (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 120° C durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAC (3x20mL). La capa acuosa se acidificó a pH 1 con solución HCl 1N y se extrajo con EtOAC (3x20mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla 100–200), eluyendo con MeOH al 5% en DCM para proporcionar N–(6–cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina como un sólido marrón. Rendimiento: 60mg (7.%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 12.70 (bs, 1H), 12.42 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H),; MS (ESI+) para CHNOS m/z 231.66 $[M+H]^+$.

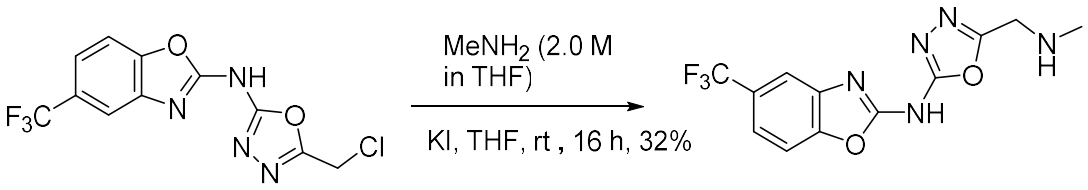
El siguiente ejemplo se preparó de manera similar a N–(6–cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina siguiendo la ruta sintética 7.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

N–(6–Cloro–1–metil–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	92		7%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 250.03 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.5% (Tiempo de Ret. – 4.29 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.26 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

Ruta sintética 8

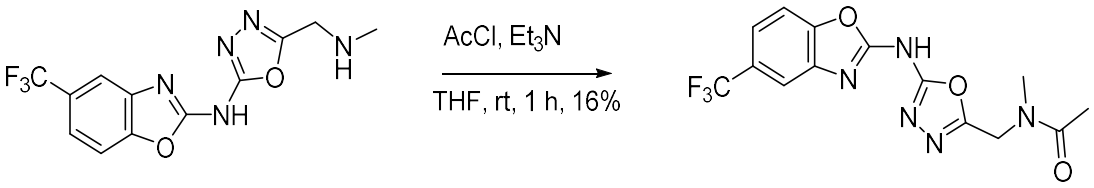
N–(5–((Metilamino)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 93)



A una solución de N–(5–(clorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (250mg,0. 786mmol) en metilamina (2M en THF, 25mL) se añadió KI (261mg, 1.57mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por prep para proporcionar N–(5–((metilamino)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 95mg (32%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 314.21 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.6% (Tiempo de Ret. – 4.03); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).

Ruta sintética 9

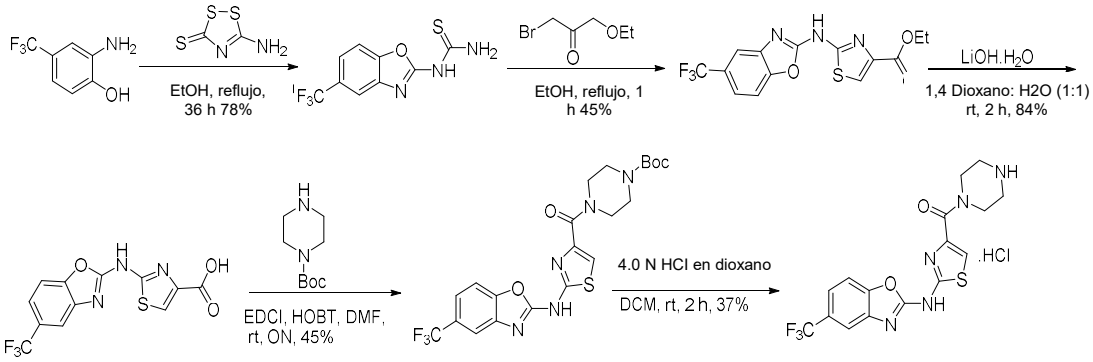
N–metil–N–(5–((5–(Trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metil)acetamida (Ejemplo 94)



A una solución de N–(5–((metilamino)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (75mg, 0.239mmol) en THF (5mL) a 0 °C se le añadieron lentamente Et_3N (0.1mL, 0.718mmol), seguido por cloruro de acetilo en THF (21mg, 0.264mmol). La mezcla de reacción se agitó a tempertura ambiente durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar N–metil–N–((5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metil)acetamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 14mg (16%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 356.23 $[M+H]^+$; pureza por LC 94.3% (Tiempo de Ret. – 5.29); ^1H NMR a 373 K (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.05 (bs, 3H), 2.09 (s, 3H).

Ruta de síntesis 10

Clorhidrato de piperazin–1–il(2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–il)metanona (Ejemplo 95)



1–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)tiourea

A una solución agitada de 2–amino–4–(trifluorometil)fenol (2.3g, 12.0mmol) en EtOH (20mL) se añadió hidruro de xantato (2.33g, 15.0mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 36 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se redujo a la mitad del volumen bajo presión reducida. El sólido se filtró, trituró con dietil etér (50mL) y se secó a presión reducida para proporcionar 1–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)tiourea como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.0g (88%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.44 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.96 (1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 260.15 $[M–H]^+$.

2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxilato de etilo

A una solución agitada de 1–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)tiourea (1.1g, 4.2mmol) a 100 °C se añadió bromopiruvato de etilo (0.82mL, 5.5mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 0.5 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. El sólido precipitado se filtró y se lavó con dietil éter (20mL) para proporcionar 2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxilato de etilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.0g (88%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.57 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (t , J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 358.13 $[M+H]^+$.

ácido de 2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxílico

A la solución de 2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxilato de etilo (400mg, 1.12mmol) en 1,4–dioxano (10mL) se añadió a solución de LiOH (328mg, 7.82mmol) en H_2O (10mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3X20mL). La capa acuosa se acidificó a pH 1 con el uso de una solución de HCl 1N. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (25mL) y se secó al vacío para dar el ácido 2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxílico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 310mg (84%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.37 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 278.10 $[M+H]^+$.

4–(2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carbonil)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo

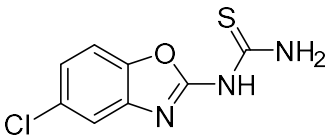
A la solución agitada de ácido 2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxílico (310mg, 0.94mmol) en DMF (5mL) se le añadieron EDCI (269mg, 1.41mmol), HOBt (190mg, 1.41mmol), DiPEA (0.5mL, 2.83mmol) y 1–Boc–piperazina (262mg, 1.41mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20mL) y se lavó seguidamente con HCl 1N (20mL), ac. $NaHCO_3$ (20mL) y solución de salmuera (20mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo bruto. El material bruto se trituró con Et_2O (20mL), filtró y se secó al vacío para obtener el 4–(2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carbonil)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 200mg (45%); ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO–d_6): δ 13.28 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52–7.56 (m, 2H), 3.63 (bs, 4H), 3.39 (bs, 4H), 1.42 (s, 9H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 498.16 $[M+H]^+$.

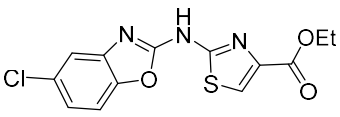
Clorhidrato de piperazin–1–il(2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–il)metanona

A una solución de 4–(2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carbonil)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo (200mg, 0.40mmol) en CH_2Cl_2 (10.0mL) se añadió HCl 4 N en 1,4–dioxano (10mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (10mL), filtró y se secó al vacío para proporcionar el clorhidrato de piperazin–1–il(2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–il)metanona como un sólido blanquecino. Rendimiento: 60mg (37%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.37 (bs, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.77 (bs, 4H), 3.17 (bs, 4H) ; MS (ESI+) para CHNOS m/z 398.34 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 1–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)tiourea.

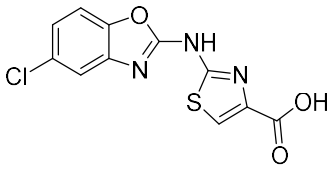
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
1–(5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)tiourea	120		60%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 226.0 [M–H]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.34 (s, 1H), 9.54 (s, 2H), 7.61–7.66 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar al 2–((5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxilato de etilo.

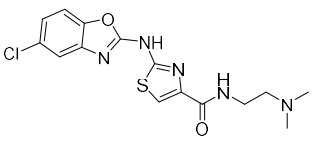
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–((5–clorobenzo[d]oxazol–2–	121		60%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 324.14 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.45 (bs,

il)amino)tiazol–4–carboxilato de etilo				1H), 8.05 (s, 1H), 7.57–7.61 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar al ácido 2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxílico siguiendo la ruta de síntesis 10.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
Ácido 2–((5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxílico	96		48%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 296.09 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, DMSO–d6): δ 12.82 (bs, 1H), 7.81 (bs, 1H), 7.55 (bs, 2H), 6.96 (bs, 1H).

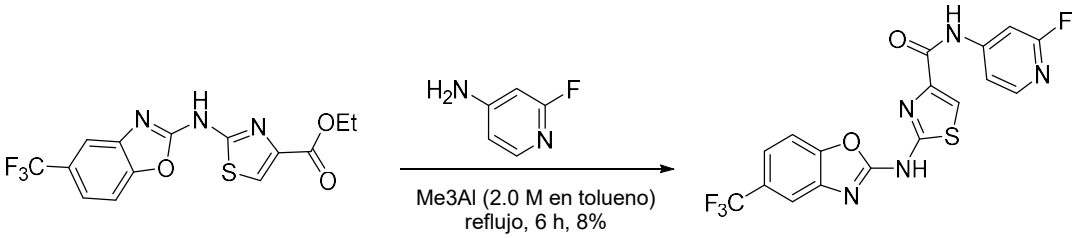
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a 4–(2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carbonil)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo siguiendo la ruta de síntesis 10.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–((5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–*N*–(2–(dimetilamino)etil)tiazo	97		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 366.16 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.5% (Tiempo de Ret. – 4.80 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.40 (bs, 1H), 7.86 (bs, 1H),7.32 (bs, 1H), 7.12 (bs, 1H), 6.85 (bs, 1H), 3.23 (bs, 2H), 2.40 (bs,

l–4–carboxamida				2H), 2.19 (s, 6H).

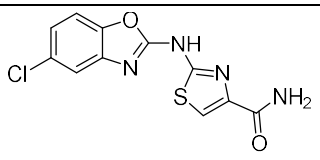
Ruta de síntesis 11

N–(2–fluoropiridin–4–il)–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida (Ejemplo 98)



A una solución de 2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxilato de etilo(400mg, 1.1mmol) y 2–fluoropiridin–4–amina (125mg, 1.1mmol) se añadió Me_3Al (2M en tolueno, 2.8mL, 5.6mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, se vertió en agua (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con agua (100mL) y salmuera (50mL). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar N–(2–fluoropiridin–4–il)–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida como un sólido marrón. Rendimiento: 40mg (8.0%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.35 (bs, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66–7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56(d, J = 8.0 Hz, 1H) ; MS (ESI+) para CHNOS m/z 424.29 $[M+H]^+$.

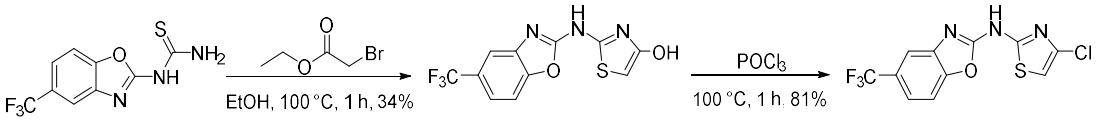
El siguiente ejemplo se preparó de manera similar a N–(2–fluoropiridin–4–il)–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida siguiendo la ruta de síntesis 11.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–((5–clorobenzo[d]oxazol–2–	99		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 295.18 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.6% (Tiempo de Ret. – 5.29 min); ^{1}H NMR

il)amino)tiazol –4– carboxamida				(400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.94 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 6.75–7.40 (m, 5H).

Ruta de síntesis 12

N–(4–clorotiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 100)



2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–ol

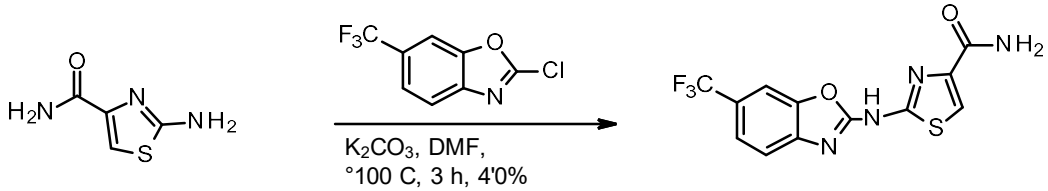
A una solución agitada de 1–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)tiourea (800 mg, 3.06mmol) en EtOH (5mL) a 100 °C se le añadió bromopiruvato de etilo (665mg, 3.98mmol) y se agitó a 100 °C durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se lavó con Et_2O para dar 2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–ol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 300mg (34%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.65 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 302.22 $[M+H]^+$.

N–(4–clorotiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina

Una solución de 2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–ol (350mg, 1.16mmol) en $POCl_3$ (1.7mL, 11.6mmol) se calentó a 100 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó con Et_2O para proporcionar el N–(4–clorotiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina como sólido marrón. Rendimiento: 300mg (81%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.42 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 320.18 $[M+H]^+$.

Ruta de síntesis 13

2–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida (Ejemplo 101)

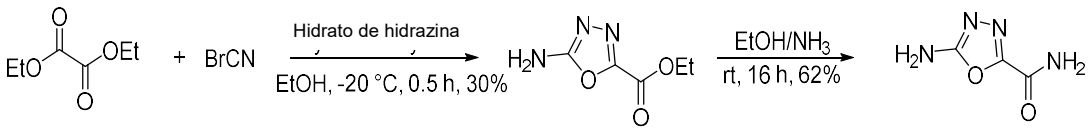


2–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida

A una solución de 2–cloro–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol (500 mg, 2.26mmol) en DMF (8.0 mL) se le añadieron 2–aminotiazol–4–carboxamida (323mg, 2.26mmol) y K_2CO_3 (937mg, 6.78mmol) . La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió después en agua helada (50mL). El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (50mL) y se secó con destilación azeotrópica con el uso de tolueno. Por lo tanto, el sólido obtenido se trituró con DCM (10mL) seguido por Et_2O (10mL) y se secó al vacío. El sólido se purificó además mediante HPLC preparativo para proporcionar 2–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 30mg (4.0%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 328.99 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.0% (Tiempo de Ret. –5.55 min); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58–7.73 (m, 3H).

Producto intermedio 122

5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo

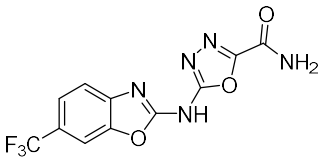
A una solución de oxalato de dietilo (30g, 205mmol) en EtOH (50mL) se añadió hidrato de hidrazina (8.1mL) en EtOH (20mL) gota a gota a –20 °C. La mezcla de reacción se agitó a –20 °C durante 0.5 h y se filtró. Al filtrado se añadió agua (15mL) y bromuro de cianógeno (16.5g, 164mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se filtró, se lavó con Et_2O (100mL) y se secó al vacío para proporcionar 5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo como un sólido blanco. Rendimiento: 10g (31%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.78 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 158.02 $[M+H]^+$.

5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida

A una solución de 5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo (1.5g, 95mmol) en EtOH (5.0mL) a –78 °C en tubo sellado se añadió EtOH/NH_3 (20.0mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El sólido precipitado se filtró, lavó con H_2O (10mL) seguido por Et_2O (10mL) y se secó al vacío para proporcionar 5–mino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida como un sólido blanco. Rendimiento: 1.01g

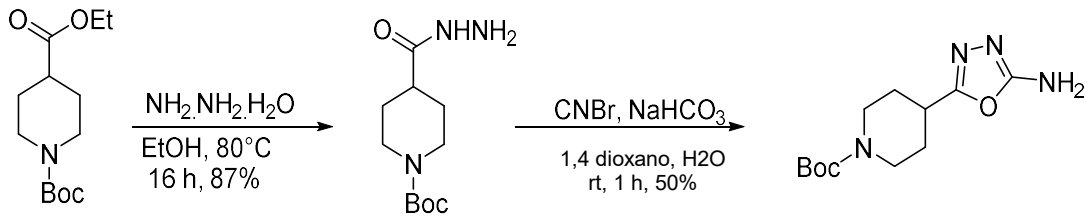
(81%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (bs, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 128.92 $[M+H]^+$.

El siguiente ejemplo se preparó de manera similar a 2–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida siguiendo la ruta de síntesis 13.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	102		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 361.07 $[M–H]^+$; pureza por LC 97.6% (Tiempo de Ret. –5.43 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.03–8.24 (m, 2H), 7.79–7.90 (m, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.23–7.38 (m, 2H).

Producto intermedio 123

4–(5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–il)piperidina–1–carboxilato de terc-butilo



4–(hidrazinacarbonil)piperidina–1–carboxilato de terc–butilo

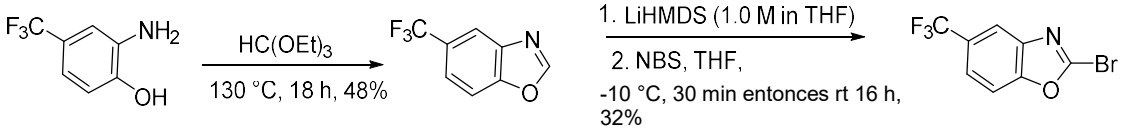
A una solución de 4–etil piperidina–1,4–dicarboxilato de 1–(terc–butilo) (5g, 19.4mmol) en EtOH (50mL) se añadió hidrato de hidrazina (9.7g, 19.4mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (100ml) para proporcionar el 4–(hidrazinacarbonil)piperidina–1–carboxilato de terc–butilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 4.1g (87%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.99 (s, 1H), 3.91 (bs, 6H), 2.67 (bs, 2H), 2.17–2.25 (m, 1H), 1.56–1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 244.31 $[M+H]^+$.

4–(5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–il)piperidina–1–carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4–(hidrazinecarbonil)piperidina–1–carboxilato de terc–butilo (2g, 80.0mmol) en 1,4 dioxano (5mL) se añadió $NaHCO_3$ (800mg, 84.0mmol), H_2O (1.0mL) y BrCN (937mg, 84.0mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a tempertura ambiente durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en una solución ac. $NaHCO_3$ (50mL) saturada y se extrajo con EtOAc (50mLx3) para proporcionar el 4–(hidrazinacarbonil)piperidina–1–carboxilato de terc–butilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.1g (50%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.89 (s, 2H), 3.84–3.89 (m, 2H), 2.90–2.98 (m, 3H), 1.85–1.91 (m, 2H), 1.47–1.56 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 268.29 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 124

2–Bromo–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol



5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol

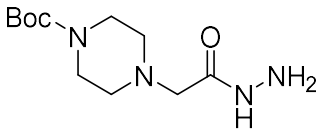
Una solución de 2–amino–4–(trifluorometil)fenol (5g, 28.2mmol) en trietoximetano (30g, 283mmol) se calentó a 130° C durante 5h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con EtOAc al 4% en hexano para proporcionar 5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.5g (48%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63–7.74 (m, 2H).

2–Bromo–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol

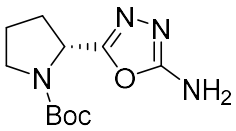
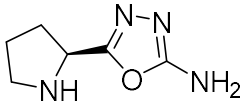
A una solución de 5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol (2g, 10.98mmol) en THF seco (20mL) se añadió lentamente LiHMDS (6 mL, 1 M en THF, 32.96mmol) a –10 °C. La mezcla de reacción se agitó a –10 °C durante 30 min y se añadió NBS (2.8g, 16.48mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con solución NH_4Cl ac. (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50mLx3). La capa orgánica se lavó con solución $NaHCO_3$ ac. saturada (50mL) seguido por sarmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró bajo presión reducida para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con EtOAc al 3% en hexano para proporcionar 2–bromo–5–

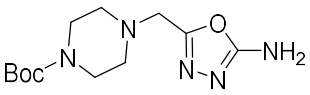
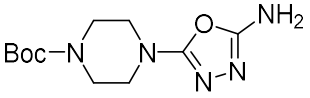
(trifluorometil)benzo[d]oxazol como un sólido blanco. Rendimiento: 900 mg (32%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (s, 1H), 759–7.69 (m, 2H).

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar al 4–(hidrazinacarbonil)piperidina–1–carboxilato de terc-butilo.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
4–(2–hidrazinil–2–oxoetil)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo	125		72%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 259.09 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + D_2O): δ 3.29 (s, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.35 (s, 9H).

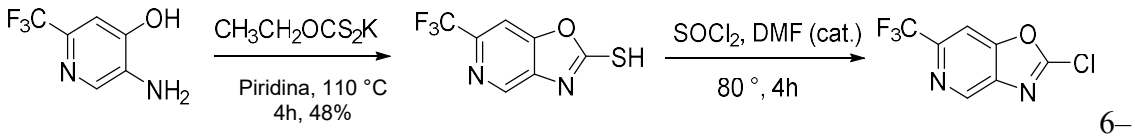
Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar a 4–(5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–il)piperidina–1–carboxilato de terc–butilo.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
(R)–*2–(5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–il)pirrolidina–1–carboxilato*de terc–Butilo	126		72%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 255.11 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.93 (bs, 2H), 4–70–4.82 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.17–2.24 (m, 1H), 1.80 (bs, 3H), 1.39 (s, 4H), 1.26 (s, 5H).
(S)–*2–(5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–il)pirrolidina–1–*	127		82%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 255.11 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.93 (bs, 2H), 4–70–4.82 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.17–2.24 (m, 1H), 1.80 (bs, 3H), 1.39 (s, 4H), 1.26 (s, 5H).

*carboxilato*de terc–Butilo				
4–((5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–il)metil)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo	128		34%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 284.23 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.99 (bs, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.29 (s, 4H), 2..37 (s, 4H), 1.38 (s, 9H).
4–(5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–il)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo	129		51%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 270.10 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.63 (bs, 2H), 3.50–3.53 (m, 4H), 3.343.35 (m, 4H), 1.47(s, 9H).

Producto intermedio 130

2–cloro–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina



6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–tiol

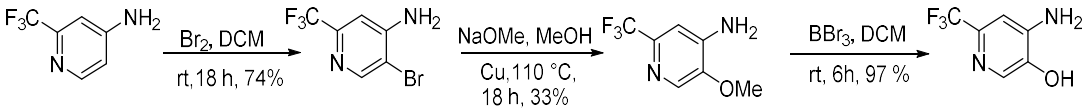
A una solución de 5–amino–2–(trifluorometil)piridina–4–ol (2.0g, 11.2mmol) en piridina (20mL) se añadió etil xantato de potasio (2.2g, 13.4mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 4–5 mediante la adición lenta de HCl 1.0N. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAC (25mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (25mL) para dar 6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–tiol como un sólido marrón. Rendimiento: 1.1g (50%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 220.93 $[M+H]^+$.

2–cloro–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina

A una solución de 6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–tiol (300mg, 1.77mmol) en $SOCl_2$ (3mL)se añadió DMF (cat) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida con N_2 para dar 2–cloro–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina como líquido marrón. Rendimiento: 400 mg (bruto). El crudo se continuó sin purificación adicional.

Producto intermedio 131

4–amino–6–(trifluorometil)piridina–3–ol



5–bromo–2–(trifluorometil)piridina–4–amina

A una solución de 2–(trifluorometil)piridina–4–amina (10g, 62.0mmol) en DCM (150mL) se añadió lentamente una solución de Br_2 en DCM (3.2mL, 62.0mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó además a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada ac. $NaHCO_3$ (200mL) y H_2O (100mL). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido se purificó por cromatografía en columna con el uso de silica gel (malla de 100–200), eluyendo con DCM para proporcionar 5–bromo–2–(trifluorometil)piridina–4–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 11 g (74%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4,92 (bs, 2H).

5–metoxi–2–(trifluorometil)piridina–4–amina

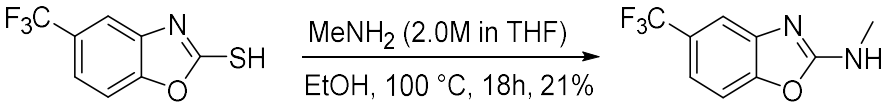
A una solución de 5–bromo–2–(trifluorometil)piridina–4–amina (2.5g, 10.4mmol) en MeOH (10mL) se le añadieron polvo de Cu (660mg, 10.4) y metóxido de sodio recién preparado (2.5 g de Na en 40 mL de MeOH, 104 mmol) lentamente en un tubo sellado. El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con DCM para proporcionar 5–metoxi–2–(trifluorometil)piridina–4–amina como un sólido rosa. Rendimiento: 1.3g (33%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.38 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 193.24 $[M+H]^+$.

4–amino–6–(trifluorometil)piridina–3–ol

A una solución de 5–metoxi–2–(trifluorometil)piridina–4–amina (800mg, 4.2mmol) en DCM (10mL) se añadió lentamente BBr_3 (1.2mL, 12.5mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 mediante solución ac. $NaHCO_3$ saturada y se extrajo con EtOAc (25mLx3). La capa orgánica se lavó con H_2O (50mL), dried (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 4–amino–6–(trifluorometil)piridina–3–ol como un semisólido rosa. Rendimiento: 720mg (97%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.71 (bs, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 179.23 $[M+H]^+$.

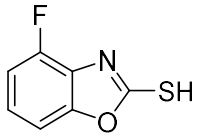
Producto intermedio 132

N–metil–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina

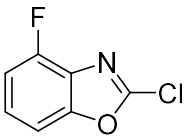


Una mezcla de 5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol (1g, 4.56mmol) y metilamina (2 M en THF) en EtOH (7mL) se dejó en un tubo sellado. El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Rendimiento: 410mg (29%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (s, 1H), 7.29 (bs, 2H), 4.95 (bs, 1H), 3.15 (d, J = 4.6 Hz, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 217.0 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–tiol.

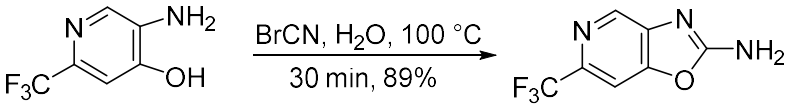
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
4–Fluorobenzo[d]oxazol–2–tiol	133		60%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 168.17 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.49 (bs, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09–7.29 (m, 2H).

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 2–cloro–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–cloro–4–fluorobenzo[d]oxazol	134		Bruto usado	Los datos brutos mostraron el producto deseado.

Producto intermedio 135

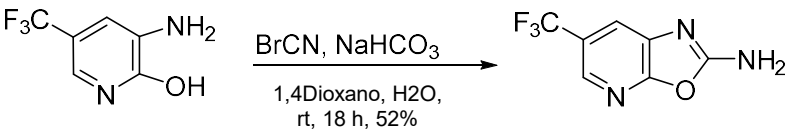
6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina



A una solución de 5–amino–2–(trifluorometil)piridin–4–ol (500mg, 2.80mmol) en H_2O (5mL) se añadió bromuro de cianógeno (442mg, 4.21mmol) a temperatura ambiente en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se basificó con solución ac. $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (25mLX3). La capa orgánica se lavó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina como un sólido marrón. Rendimiento: 510 (89%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.58 (s, 1H), 8.16 (bs, 2H), 8.02 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 202.23 $[M–H]^+$.

Producto intermedio 136

6–(trifluorometil)oxazolo[5,4–b]piridina–2–amina

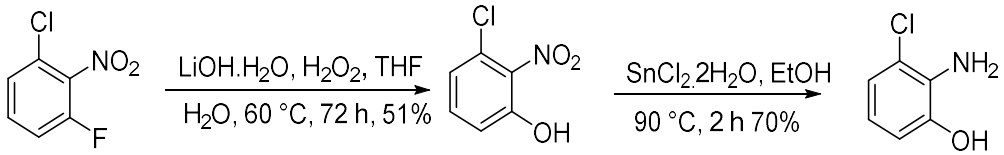


A una solución de 3–amino–5–(trifluorometil)piridina–2–ol (1.5g, 8.4mmol) en dioxano: H_2O (7:3, 30mL) se le añadieron bicarbonato de sodio (3.5g, 42mmol) y bromuro de cianógeno (1.8g, 16.8mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a tempertura ambiente durante 18h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ ac. saturada (100mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (25mL) y se secó al vacío para dar6–(trifluorometil)oxazolo[5,4–b]piridina–2–amina como un sólido amarillo claro.

Rendimiento: 890mg (52%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.24 (s, 1H), 8.13 (bs, 2H), 7.88 (s, 1H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 202.06 $[M–H]^+$.

Producto intermedio 137

2–amino–3–clorofenol



3–cloro–2–nitrofenol

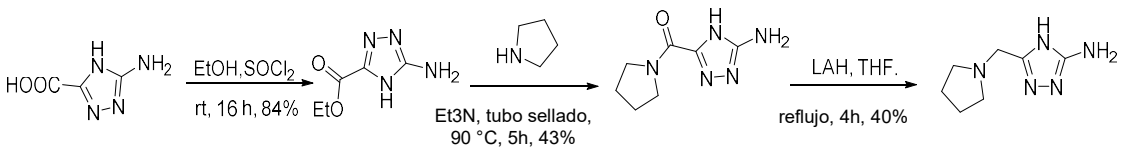
A una solución de 1–cloro–3–fluoro–2–nitrobenceno (10g, 57.1mmol) en una mezcla de THF (65mL) y H_2O (100mL) se añadió LiOH.H_2O (9.6g, 22.8mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se selló y agitó a 60 °C durante 72h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en la solución ac. saturada de tiosulfato de sodio (100mL). La mezcla se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAC (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con EtOAc al 10% en hexano para proporcionar 3–cloro–2–nitrofenol como un líquido amarillo. Rendimiento: 6.0 g (51%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.50 (bs, 1H), 7.36–7.43 (m, 1H), 7.04–7.12 (m, 2H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 172.07$[M–H]^+$.

2–amino–3–clorofenol

A una solución de 3–cloro–2–nitrofenol (2.5g, 14.5mmol) en EtOH (30mL) se añadió $SnCl_2.2H_2O$ (13g, 57.8mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El agua helada (50mL) se añadió al residuo y se basificó para pH 7 con la solución ac NH_3 . La mezcla se extrajo con EtOAC (50mL x3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con hexano (25mL) para proporcionar 2–amino–3–clorofenol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.8 g (80%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.58 (bs, 1H), 6.69 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.38–6.48 (m, 1H), 4.05 (bs, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 144.09 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 138

5–(Pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–amina



5–amino–4H–1,2,4–triazole–3–carboxilato de etilo

A una solución de ácido 5–amino–4H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (3g, 23.4mmol) en EtOH (30mL) se añadió lentamente cloruro de tionilo (6.8mL, 93.6mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se basificó a pH 6 con solución saturada ac. de $NaHCO_3$. El sólido precipitado se filtró, se lavó con H_2O (100mL) y se secó a presión reducida para obtener 5–amino–4H–1,2,4–triazol–3–carboxilato de etilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.0g (84%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.63 (bs, 1H), 6.22 (bs, 2H), 4.21(q, J= 6.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J= 6.2 Hz, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 157.17 $[M+H]^+$.

(5–amino–4H–1,2,4–triazol–3–il)(pirrolidin–1–il)metanona

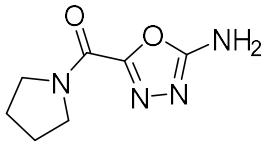
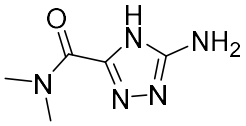
A una mezcla de5–amino–4H–1,2,4–triazole–3–carboxilato de etilo y pirrolidina (2g, 12.7mmol) se añadió Et_3N (3.6 mL, 25.6mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se selló y agitó a 90 °C durante 5h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10mL). El sólido precipitado se filtró, lavó con H_2O (10mL) y se secó al vacío para proporcionar 5–amino–4H–1,2,4–triazol–3–il)(pirrolidin–1–il)metanona como un sólido blanquecino. Rendimiento: 700mg (30%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.14 (bs, 1H), 6.93 (bs, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (bs, 2H), 1.79–1.85 (m, 4H); MS(ESI+) para CHNOS m/z 182.23$[M+H]^+$.

5–(Pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–amina

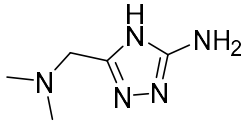
A una solución de 5–amino–4H–1,2,4–triazol–3–il)(pirrolidin–1–il)metanona (500mg, 2.76mmol) en THF seco (5mL) se añadió lentamente LAH (2.3mL, 2.4 M en THF, 5.5mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente e inactivó lentamente con NaOH ac. al 10% y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita. La almohadilla de celita se lavó con MeOH al 10% en DCM (25mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna C18 para proporcionar 5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–amina como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 700mg (30%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + D_2O): δ 4.12 (s, 2H), 3.25 (bs, 4H), 1.90 (bs, 4H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 168.29 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a (5–amino–4H–1,2,4–triazol–3–il)(pirrolidin–1–il)metanona.

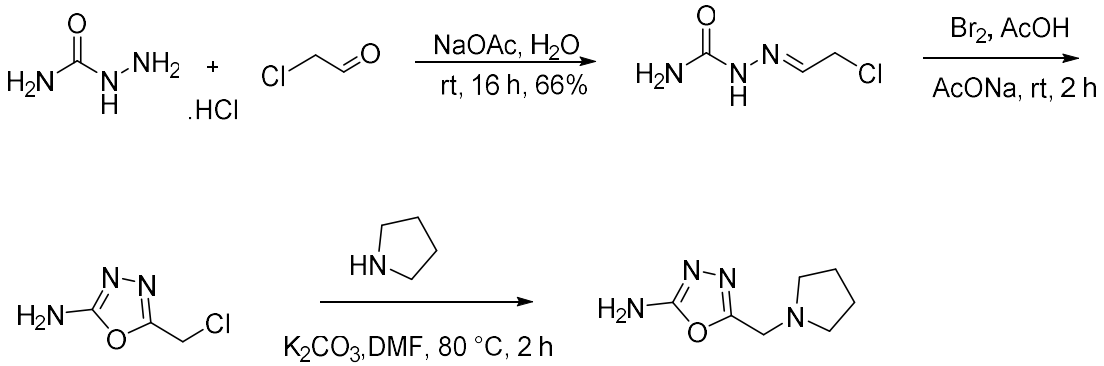
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
(5–Amino–1,3,4–oxadiazol–2–il)(pirrolidin–1–il)metanona	139		51%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 183.17$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.53 (bs, 2H),3.80–3.85 (m, 2H), 3.43–3.49 (m, 2H), 1.80–1.94 (m, 4H).
5–amino–N,N–dimetil–4H–1,2,4–triazol–3–carboxamida	140		Bruto usado	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 156.09$[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a (5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–amina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–((dimetilamino)metil)–4H–1,2,4–triazol–3–amina	141		Bruto usado	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 141.10 $[M–H]^+$.

Producto intermedio 142

5–(pirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–amina



(E)–2–(2–cloroetilideno)hidrazina–1–carboxamida

A una solución de clorhidrato de hidrazinacarboxamida (10g, 90mmol) en H_2O (100mL) se le añadieron lentamente AcONa (11.1g, 135mmol) y 2–cloroacetaldehído (50% en H_2O, 14.5g, 180mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El sólido precipitado se filtró, se lavó con H_2O (200mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar (E)–2–(2–chloroetilideno)hidrazina–1–carboxamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 8.0g (66%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.21 (bs, 1H), 7.18 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 6.31 (bs, 2H), 4.25 (d, J= 6.0 Hz, 2H).

5–(CloroMmtil)–1,3,4–oxadiazol–2–amina:

A una solución de (E)–2–(2–cloroetilideno)hidrazina–1–carboxamida (10g, 74.0mmol) y AcONa (60.7g, 740mmol) en ácido acético glacial (100mL) se añadió lentamente Br_2 en AcOH (11.39g, 222 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto 5–(clorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–amina. 5–(pirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–amina. Rendimiento: 8g (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 134.17 $[M+H]^+$. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

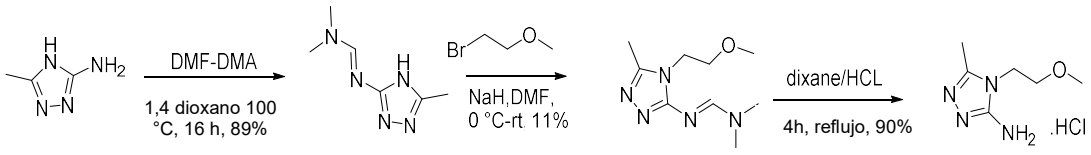
5–(pirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–amina

A una solución de 5–(clorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–amina (3g, 22.5mmol) en DMF (50mL) se le añadieron pirrolidina (3.2g, 45.1mmol) y K_2CO_3 (9.3g, 67.6mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se trituró con Et_2O (100mL) para proporcionar 5–(pirrolidin–1–ilmetil)–

1,3,4–oxadiazol–2–amina como un sólido marrón. El producto se purificó adicionalmente por HPLC. Rendimiento: 380 mg (10%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 169.26 $[M+H]^+$; 6.93 (bs, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.45–2.51 (m, 4H), 1.65–1.70 (m, 4H).

Producto intermedio 143

clorhidrato de 4–(2–metoxietil)–5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–amina



(E)–N,N–dimetil–N'–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)formimidamida

A una solución agitada de 5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–amina (5g, 51.1mmol) en 1,4–dioxano (50mL) se le añadió DMF–DMA (12.1g, 102mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. El sólido precipitado se filtró, se lavó con Et_2O (25mL) y se secó al vacío para proporcionar (E)–N,N–dimetil–N'–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)formimidamida como un sólido blanco. Rendimiento: 6.99g (89%); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 154.15 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.38 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

(E)–N'–(4–(2–metoxietil)–5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–N,N–dimetilformimidamida:

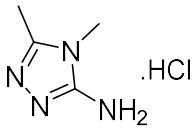
A una suspensión de (E)–N,N–dimetil–N'–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)formimidamida (5.4g, 35.3mmol) en DMF (100mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 4.3g, 106mmol) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1h y se añadió 1–bromo–2–metoxietano (5mL, 52.9mmol). La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100mL) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (100mLx3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar (E)–N'–(4–(2–metoxietil)–5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–N,N–dimetilformimidamida como un sólido amarillo claro. Rendimiento 800 mg (11%). (MS (ESI+) para CHNOS m/z 212.14 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.37 (s, 1H), 3.90 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J= 5.7 Hz, 2H),3.21 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

clorhidrato de 4–(2–metoxietil)–5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–amina

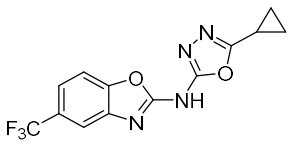
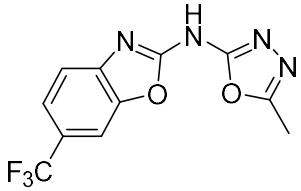
Una mezcla de (E)–N'–(4–(2–metoxietil)–5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–N,N–dimetilformimidamida (400mg, 1.89mmol) en 4M dioxano/HCl (4mL) se agitó a 100° C durante 4h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se evaporó a presión reducida, se

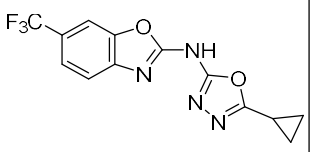
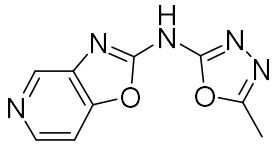
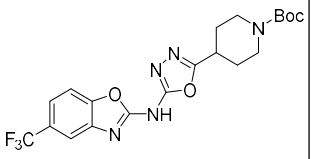
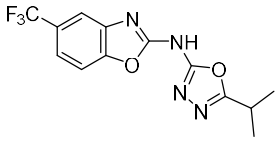
trituró con Et2O (10mL) y se secó para proporcionar el clorhidrato de 4–(2–metoxietil)–5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–amina como un sólido ceroso. Rendimiento: 275mg (90%); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 157.1$[M+H]^+$.

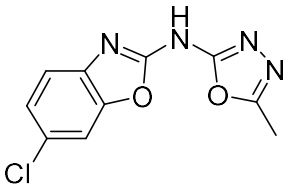
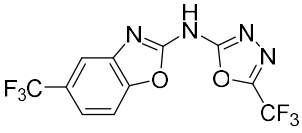
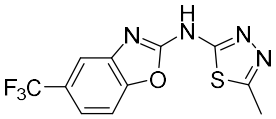
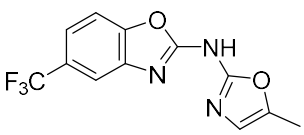
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar al clorhidrato de 4–(2–metoxietil)–5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–amina.

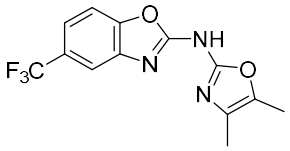
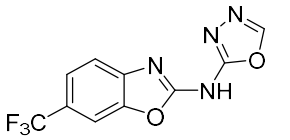
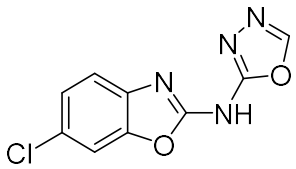
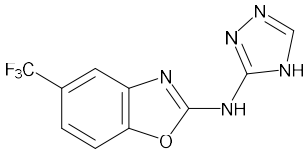
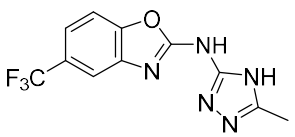
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
Clorhidrato de 4,5–diMetil–4H–1,2,4–triazol–3–amina	144		95%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 113.14 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.75 (bs, 1H), 8.92 (bs, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

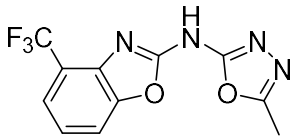
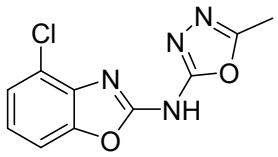
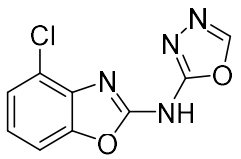
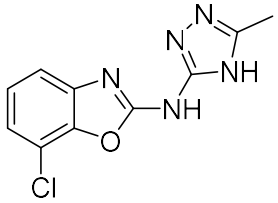
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a 2–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida siguiendo la ruta de síntesis 13.

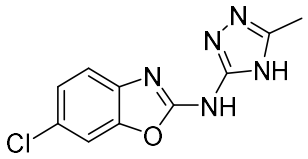
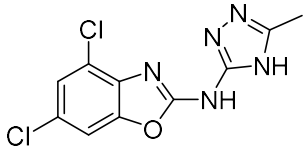
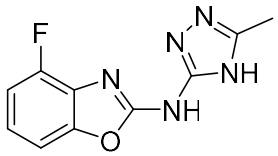
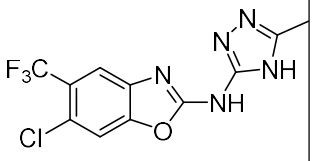
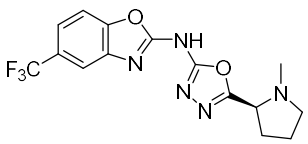
Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
N–(5–ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	103		21%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 311.08 $[M+H]^+$; pureza por LC 94.2% (Tiempo de Ret. – 5.05 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.47 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.03–2.07 (m, 1H), 0.93–0.97 (m, 2H), 0.85 (bs, 2H).
N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil)	104		5%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 285.04 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.5% (Tiempo de Ret. –5.73min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.0 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37–7.51 (m, 2H),

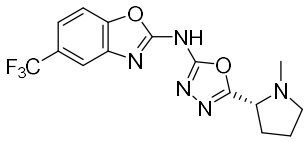
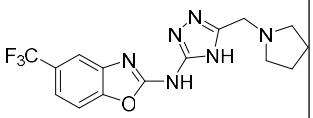
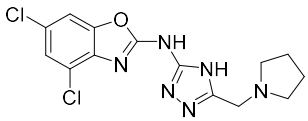
benzo[d]oxazol–2–amina				2.33 (S, 3H).
N–(5–ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	105		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 311.08 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.9% (Tiempo de Ret. –6.16 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.89 (s, 1H), 7.38–7.51 (m, 2H), 1.97 (bs, 1H), 0.95 (bs, 2H), 0.78 (bs, 2H).
N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina	106		10%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 218.04 $[M+H]^+$; pureza por LC 81.2% (Tiempo de Ret. –5.46 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H).
4–(5–((5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)piperidina–1–carboxilato de terc-butilo.	107		40%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H),7.22–7.47 (m, 2H), 7.13–7.17 (m, 1H), 3.89 (bs, 2H), 3.01 (bs, 3H), 1.99 (bs, 2H), 1.51 (bs, 2H), 1.41 (s, 9H).
N–(5–isopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)	108		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 313.3 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.3% (Tiempo de Ret. –6.36 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.39–7.75 (m, 3H), 2.90 (bs, 1H), 1.08 (bs, 6H).

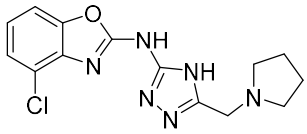
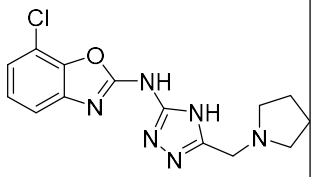
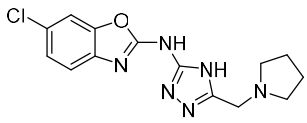
benzo[d]oxazol–2–amina				
6–cloro–*N*–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	109		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 251.1 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.0% (Tiempo de Ret. –5.07 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.71 (s, 1H), 7.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
5–(trifluorometil)–*N*–(5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	110		32%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 339.05 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.7% (Tiempo de Ret. –4.86 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H).
N–(5–metil–1,3,4–tiadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	111		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 301.04 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.8% (Tiempo de Ret. –6.24 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.24–7.36 (m ,2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).
N–(5–metiloxazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	112		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 284.08$[M+H]^+$; pureza por LC 98.6% (Tiempo de Ret. –3.83min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.62–7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J =8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J =1.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

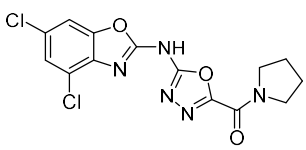
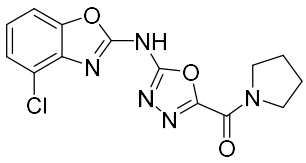
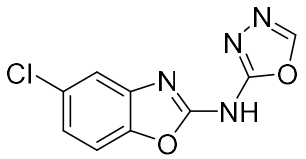
N–(4,5–dimetiloxazol–2–il)–5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	113		6%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 298.10 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.1% (Tiempo de Ret. –6.04min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.76 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J =8.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	114		7%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 271.04 $[M+H]^+$; pureza por LC 95.5% (Tiempo de Ret. –4.25min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.84 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H).
6–cloro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	115		10%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 237.01$[M+H]^+$; pureza por LC 96.3% (Tiempo de Ret. –4.15 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H
N–(4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	116		6%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 270.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.1% (Tiempo de Ret. –4.60 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d6): δ 8.25 (s, 1H), 7.63–7.68 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil) benzo[d]oxazo	117		6%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 284.14 $[M+H]^+$; pureza por LC 99% (Tiempo de Ret. –4.73 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–*d6* + *d*–TFA): δ 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

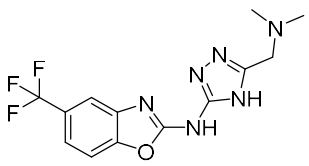
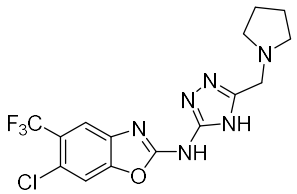
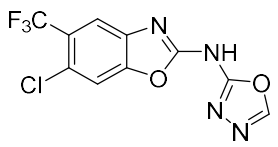
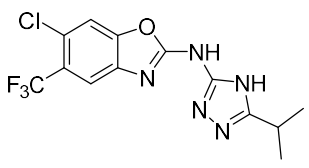
l–2–amina				
N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–4–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	118		18%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 285.18 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. –4.22min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d6): δ 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).
4–cloro–*N*–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	119		15%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 251.14 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. –3.91min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d6): δ 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71–6.77 (m, 1H), 2.27 (S, 3H).
4–Cloro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	120		32%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 237.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.4% (Tiempo de Ret. –3.42 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d6): δ 8.36 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz ,1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz), 6.74 –6.80 (m, 1H).
7–cloro–*N*–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	121		2%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 250.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.4% (Tiempo de Ret. –4.38 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d6 + dTFA): 7.29–7.35 (m, 1H), 7.24–7.28 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

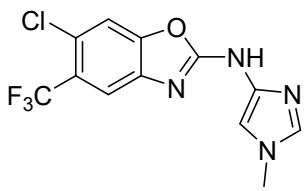
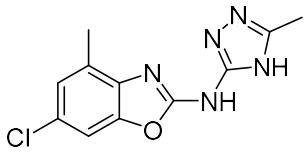
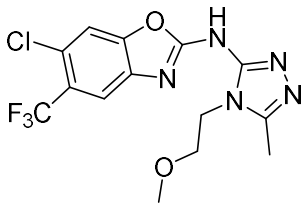
6–cloro–*N*–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	122		2%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 250.15 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.3% (Tiempo de Ret. –4.94 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–*d*6 + *d*TFA): 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz), 7.71 (dd, *J* =1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* =1.8, 8.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).
4,6–dicloro–*N*–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	123		3%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 284.15 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. –5.01 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6* + d–TFA): δ 7.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).
4–Fluoro–*N*–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	124		2%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 234.20 $[M+H]^+$; pureza por LC 99% (Tiempo de Ret. –4.02 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6* + D_2O): *δ* 7.19–7.33 (m, 1H), 6.92–7.18 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).
6–cloro–*N*–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	125		7%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 318.20 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. –5.15 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6* + d–TFA): δ7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).
(S)–*N*–(5–(1–metilpirrolidin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–	126		2%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 354.33 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.2% (Tiempo de Ret. –4.73 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6*): *δ* 7.60–7.66 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4

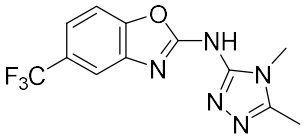
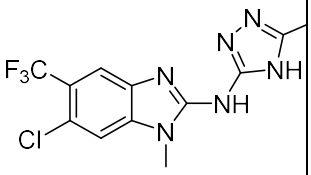
(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina				Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.01–3.08 (m, 1H), 2.36–2.42 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15–2.20 (m, 1H), 2.01–2.08 (m, 1H), 1.80–1.92 (m, 2H).
(R)–N–(5–(1–metilpirrolidin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	127		1%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 354.0 $[M+H]^+$; pureza por LC 96% (Tiempo de Ret. –4.93 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6*): δ 7.64–7.72 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.04–3.11 (m, 1H), 2.35–2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16–2.22 (m, 1H), 2.01–2.09 (m, 1H), 1.80–1.93 (m, 2H).
N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	128		2%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 353.32 $[M+H]^+$; pureza por LC 99% (Tiempo de Ret. –4.72 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6*): δ 7.49–7.69 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.75 (bs, 4H), 1.71 (bs, 4H).
4,6–di cloro–*N*–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	129		5%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 353.33 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.7% (Tiempo de Ret. –4.82min); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.19–3.24 (m, 4H), 1.99–2.04 (m, 4H).

4–cloro–*N*–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	130		2%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 319.36$[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. –4.33 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6*): δ 7.37 (bs, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.02 (bs, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.67 (bs, 4H), 1.77 (bs, 4H).
7–cloro–*N*–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	131		3%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 319.35 $[M+H]^+$; pureza por LC 99% (Tiempo de Ret. –4.48min); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.28 (dd, *J* =0.9,7.6 Hz, 1H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* =0.9,7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.90–2.95 (m, 4H), 1.89–1.98 (m, 4H).
6–cloro–*N*–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	132		3%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 319.35$[M+H]^+$; pureza por LC 99.5% (Tiempo de Ret. –4.48 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d*6*): δ 7.55 (s, 1H), 7.32 (d, *J* =8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* =1.6, 8.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.63 (bs, 4H), 1.70–1.75 (m, 4H).

(5–((4,6–diclorobenzo[*d*]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)(pirrolidin–1–il)metanona	133		14%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 368.35 $[M+H]^+$; pureza por LC 93.9% (Tiempo de Ret. –5.61); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.88–1.96 (m, 2H), 1.79–1.87 (m, 2H).
(5–((4–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)(pirrolidin–1–il)metanona	134		11%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 334.37 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.4% (Tiempo de Ret. –3.98); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.14 (d, J =7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77–6.90 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.88–1.97 (m, 2H), 1.79–1.88 (m, 2H).
5–cloro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	135		6%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 236.92 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.8% (Tiempo de Ret. –4.11); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 12.70 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H).

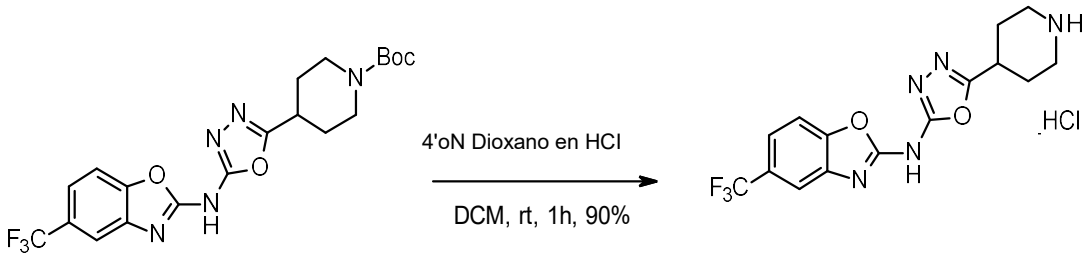
N–(5–((dimetilamino)metil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	136		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 327.35 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.5% (Tiempo de Ret. –4.24); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.29 (s, 6H).
6–cloro–*N*–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	137		5%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 387.33 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.1% (Tiempo de Ret. –5.07); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (bs, 4H), 2.01 (bs, 4H).
6–cloro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	138		13%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 305.02 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.0% (Tiempo de Ret. –4.49); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + *d*–TFA): δ 8.85 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H).
6–cloro–N–(5–isopropil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	139		25%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 346.28 $[M+H]^+$; pureza por LC 90.5% (Tiempo de Ret. –3.09 ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.72 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.71–2.80 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

6–cloro–*N*–(1–metil–1H–imidazol–4–il)–5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	140		20%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 317.34 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.9% (Tiempo de Ret. –5.13 ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ ; 11.21 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.67 (s, 3H).
6–cloro–4–metil–*N*–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	141		10%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 264.27 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.90% (Tiempo de Ret. –4.83 ; ^{1}H NMR a 295.5 K (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.32 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
6–cloro–*N*–(4–(2–metoxietil)–5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil) benzo[d]oxazol–2–amina	142		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 376.13 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.2% (Tiempo de Ret. –5.52); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.42 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.22 (t, J = 5.0 Hz, 2H) 3.65 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

N–(4,5–dimetil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	143		10%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 298.22 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. –5.60min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.45 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
6–cloro–1–metil–*N*–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–amina	144		63%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 331.06 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.5% (Tiempo de Ret. –5.90min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.08 (s, 2H), 7.52 (bs, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Ruta de síntesis 14

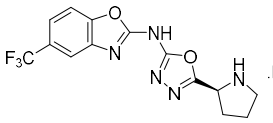
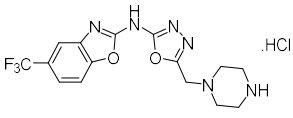
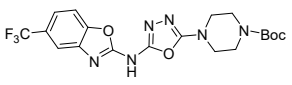
Clorhidrato de N–(5–(piperidin–4–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 145)

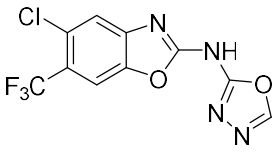
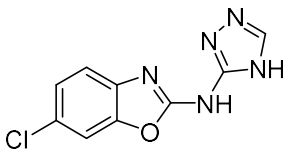
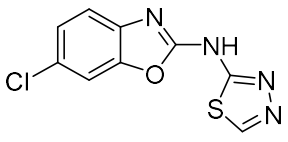


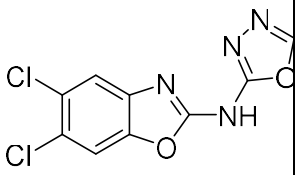
A una solución de 4–(5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)piperidina–1–carboxilato de terc–butilo (250mg, 53mmol) en CH_2Cl_2 (4mL) se añadió 4 N HCl en 1,4–dioxano (8mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC mostró que la

reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con DCM (10mL), filtró y se secó al vacío para proporcionar el clorhidrato de N–(5–piperidin–4–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina, n sóido blanquecino. Rendimiento: 185mg (90%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.96 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 7.69–7.75 (m, 2H), 7.61(d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.23–3.34 (m, 3H), 2.99–3.07 (m, 2H), 2.14–2.19 (m, 2H), 1.87–1.99 (m, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 354.10 $[M+H]^+$.

Los siguientes ejemplos se prepararon siguiendo la ruta de síntesis 13 & 14.

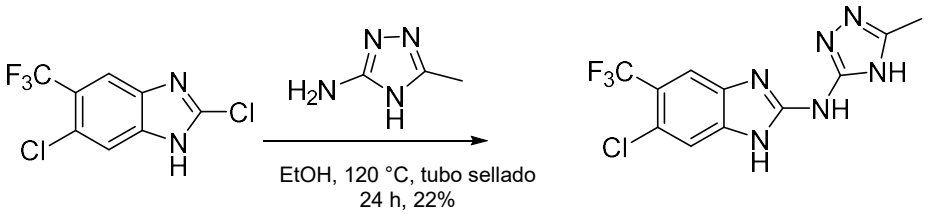
Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
Clorhidrato de(S)–N–(5–(Pirrolidin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	146		38%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 340.24 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. –4.19 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.25 (bs, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.35–2.49 (m, 1H), 2.23–2.34 (m, 1H), 1.97–2.18 (m, 2H).
Clorhidrato deN–(5–(Piperazin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	147		55%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 369.15 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.8% (Tiempo de Ret. –4.60min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.20 (bs, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.35 (s, 4H), 2.93 (s, 4H).
4–(5–((5–	148			MS (ESI+) para CHNOS m/z 455.08

(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo				$[M+H]^+$; pureza por LC 95.0% (Tiempo de Ret. –3.11min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.86 (bs, 1H), 7.90–8.14 (m, 2H) 7.65–7.82 (m, 1H), 3.37–3.46 (m, 8H), 1.42 (s, 9H).
5–cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	149		12%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 305.03 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. –3.30min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (s, 1H)
6–cloro–*N*–(4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	150		3%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 236.06$[M+H]^+$; pureza por LC 99.5% (Tiempo de Ret. –3.87min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.40 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 1H),
6–cloro–*N*–(1,3,4–tiadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	151		15%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 253.01$[M+H]^+$; pureza por LC 98.2% (Tiempo de Ret. –5.78 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.39 (bs, 1H), 8.91 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 1.8 , 8.4 Hz, 1H).

5,6–dicloro–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	152		19%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 271.00 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.2% (Tiempo de Ret. –3.11min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.67 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

Ruta de síntesis 15

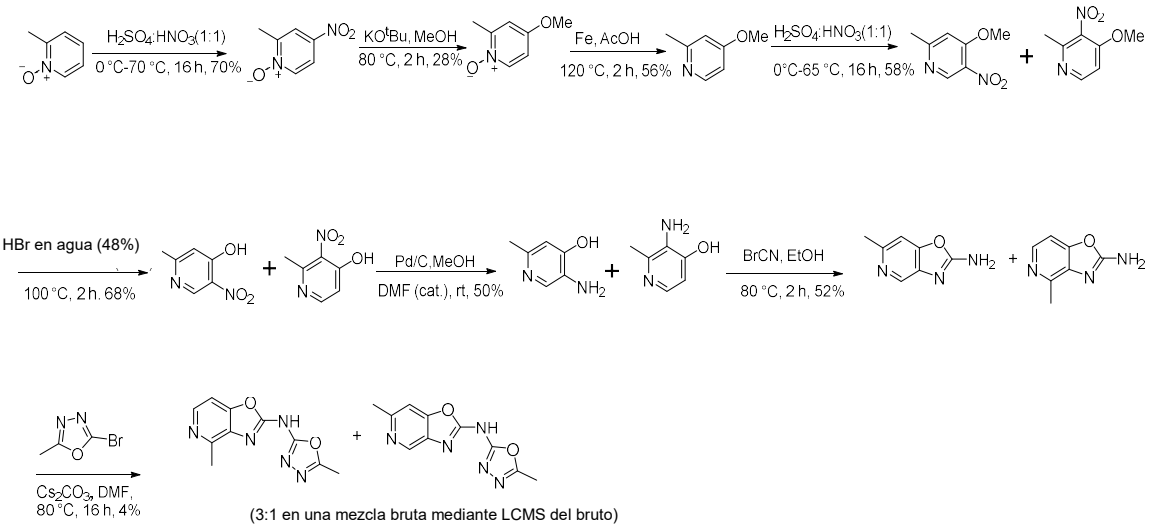
6–cloro–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–amina (Ejemplo 153)



Una mezcla de 2,6–dicloro–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol (150mg, 590mmol) y 5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–amina (63mg, 649mmol) en EtOH (10mL) se agitó a 120 °C en un tubo sellado durante 24h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante la purificación en HPLC preparativo para proporcionar 6–cloro–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluoromotil)–1H–benzo[d]imidazol–2–amina como un sólido blanco. Rendimiento: 41mg (22%);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + D_2O): δ 7.58–8.20 (m, 2H), 2.19 (s, 3H). (MS (ESI+) para CHNOS m/z 316.99 $[M+H]^{+\cdot}$

Ruta de síntesis 16

4–metil–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina (Ejemplo 154)



1–óxido de 2–metil–4–nitropiridina

A una solución de 1–óxido de 2–metilpiridina (4g, 36.0mmol) en conc. H_2SO_4 (10mL) se añadió lentamente HNO_3 (10mL) fumante a 0°C en a tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua helada (100mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc al 10% en hexano (50mL) para proporcionar 1-óxido de 2–metil–4–nitropiridina como sólido amarillo. Rendimiento: 4g (70%);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.41–8.45 (m, 2H), 8.06–8.10 (m, 1H), 2.42 (s 3H).

1–óxido de 4–metoxi–2–metilpiridina

A una solución de 1–óxido de 2–metil–4–nitropiridina (2g, 12.9mmol) en MeOH (15 mL) se añadió ^{t}BuOk (4.4g, 38.9mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL), se acidificó a pH 6 con HCl 1N y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (50mLx3). La capa orgánica se lavó con H_2O (50mL), salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 1–óxido 4–metoxi–2–metilpiridina como un aceite marrón. Rendimiento: 500mg (28%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.87–6.91 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

4–metoxi–2–metilpiridina

A una solución de 1–óxido de 4–metoxi–2–metilpiridina (500g, 3.59mmol) en ácido acético (10mL) se añadió Fe (602g, 10.79mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a

120 °C durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50mL×3). La capa orgánica se lavó con H_2O (100mL), salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 4–metoxi–2–metilpiridina como un aceite marrón. Rendimiento: 250mg (56%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI+) for CHNOS m/z 124.23 $[M+H]^+$.

4–metoxi–2–metil–5–nitropiridina & 4–metoxi–2–metil–3–nitropiridina

A una solución helada de 4–metoxi–2–metilpiridina (700mg, 5.69mmol) en H_2SO_4 (10mL) concentrado se añadió una mezcla de H_2SO_4: HNO_3 (1:1, 2mL) gota a gota en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua helada (100mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con hexano en EtOAc al 70% en hexano para proporcionar una mezcla de regioisómeros, 4–metoxi–2–metil–5–nitropiridina y 4–metoxi–2–metil–3–nitropiridina en la relación 85: 15 (por ^{1}H NMR) como un sólido amarillo. Rendimiento: 550g (58%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.80 (s. 0.15H), 8.52 (d, J = 5.8Hz, 0.85H), 7.35 (s, 0.15H), 7.30 (d, J = 5.8Hz, 0.85H), 4.04 (s, 0.45H), 3.96 (s, 2.55H), 2.53 (s, 0.45H), 2.42 (s, 2.55H).

2–metil–5–nitropiridin–4–ol & 2–metil–3–nitropiridin–4–ol

Una solución de mezcla de regioisómeros 4–metoxi–2–metil–5–nitropiridina y 4–metoxi–2–metil–3–nitropiridina (400mg, 2.38mmol) en 33% HBr/AcOH (10mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se basificó a pH 8 con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (20mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), filtraron y cocentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de regioisómeros de 2–metil–5–nitropiridin–4–ol y 2–metil–3–nitropiridin–4–ol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 250mg (68%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 154.98 $[M+H]^+$.

5–amino–2–metilpiridin–4–ol & 3–amino–2–metilpiridin–4–ol

A una solución de mezcla de regioisómeros, 2–metil–5–nitropiridin–4–ol y 2–metil–3–nitropiridin–4–ol (300g, 1.94mmol) en MeOH (10mL) se le añadieron Pd/C al 10% (300mg) en

DMF (0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 en balón durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de celita. La celita se lavó con MeOH (20mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (20mL), se secó al vacío para proporcionar una mezcla de regioisómeros de 5–amino–2–metilpiridin–4–ol y 3–amino–2–metilpiridin–4–ol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 120mg (50%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 125.03 $[M+H]^+$.

6–metiloxazolo[4,5–c]piridina–2–amina & 4–metiloxazolo[4,5–c]piridina–2–amina

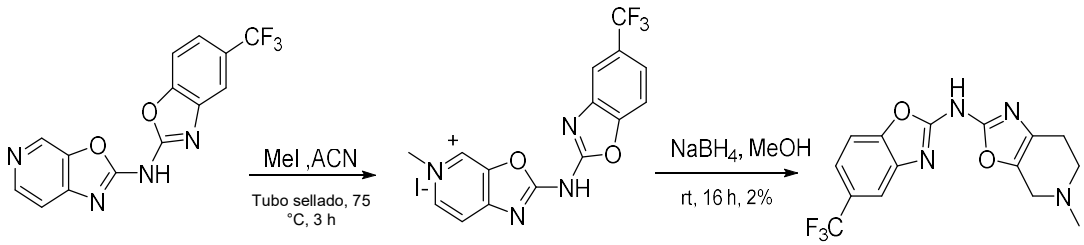
A una solución de mezcla de 5–amino–2–metilpiridin–4–ol & 3–amino–2–metilpiridin–4–ol (1.6g, 12.9mmol) en EtOH (20mL) se añadió BrCN (2g, 19.35mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25mL) y se extrajo con EtOAc (25mLx3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (20mL), se secó al vacío para proporcionar una mezcla de regioisómeros de 6–metiloxazolo[4,5–c]piridina–2–amina & 4–metiloxazolo[4,5–c]piridina–2–amina como un sólido marrón. Rendimiento: 1g (52%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 150.01 $[M+H]^+$.

4–metil–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina

A una mezcla de regioisómeros de 6–metiloxazolo[4,5–c]piridina–2–amina & 4–metiloxazolo[4,5–c]piridina–2–amina (500 mg, 3.35mmol) en DMF (10mL) se le añadieron 2–bromo–5–metil–1,3,4–oxadiazol (597 mg, 3.62mmol) y Cs_2CO_3 (3.27 g, 10.1mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para dar el residuo bruto (3: 1 por crudo de LCMS). El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el principal regioisómero 4–metil–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 30mg (4%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 232.09 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. –3.12); NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.51 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). El regioisómero menor (6–metil–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina) no pudo aislarse por HPLC preparativo.

Ruta de síntesis 17

5–metil–N–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)–4,5,6,7–tetrahidrooxazolo[5,4–c]piridina–2–amina (Ejemplo 155)



Yoduro de 5–metil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)oxazolo[5,4–c]piridina–5–io

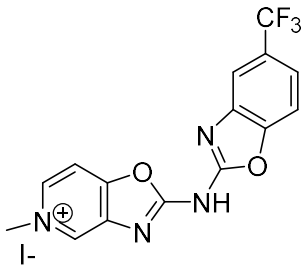
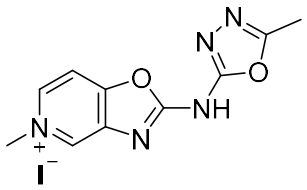
Una mezcla de N–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[5,4–c]piridina–2–amina (300mg, 0.93mmol) y CH_3I (200mg, 1.4mmol) en CH_3CN (6mL) se agitó a 70 °C en un tubo sellado durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar yoduro de 5–metil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)oxazolo[5,4–c]piridina–5–io como un sólido blanco y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 180 mg (bruto, 74% en LCMS). MS (ESI+) para CHNOS m/z 335.13 $[M+H]^+$.

5–metil–N–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)–4,5,6,7–tetrahidrooxazolo[5,4–c]piridina–2–amina

A una solución agitada de yoduro de 5–metil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)oxazolo[5,4–c]piridina–5–io (300mg, 0.89 mmol) en MeOH (10mL) se añadió $NaBH_4$ (102mg, 2.68mmol) a 0° C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (25mL) y se extrajo con EtOAc (25mLx3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar 5–metil–N–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)–4,5,6,7–tetrahidrooxazolo[5,4–c]piridina–2–amina como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 6 mg (2%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.40 (bs, 1H), 7.20 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0Hz, 1H), 2.60 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.56 (bs, 2H), 2.44 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 339.32 $[M+H]^+$.

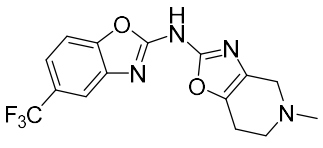
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar al yoduro de 5–metil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)oxazolo[5,4–c]piridina–5–io.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

			o	
Yoduro de 5–metil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)oxazolo[4,5–c]piridina–5–io	145		63%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 335.0 $[M]^+$.
Yoduro de 5–metil–2–((5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)oxazolo[4,5–c]piridina–5–io	146		55%	MS (ES+) para CHNOS *m/z* 232.26 $[M]^+$.

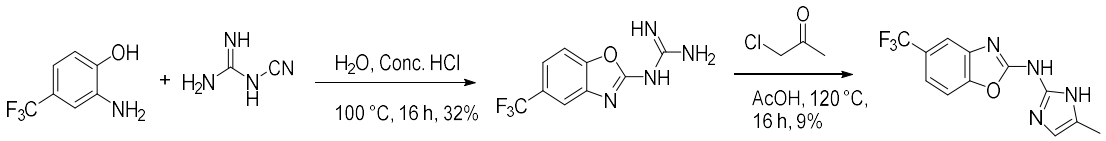
El siguiente ejemplo se preparó de manera similar a 5–metil–N–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)–4,5,6,7–tetrahidrooxazolo[5,4–c]piridina–2–amina siguiendo la ruta de síntesis 17.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

5–Metil–*N*–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)–4,5,6,7–tetrahidrooxazolo[4,5–c]piridina–2–amina	156		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 339.35 $[M+H]^+$; pureza por LC 90.05% (Tiempo de Ret. –4.80); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.95 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.78 (bs, 2H), 2.57 (s, 3H).

Ruta de síntesis 18

N–(5–metil–1H–imidazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 157)



A una solución agitada de 2–amino–4–(trifluorometil)fenol (1g, 5.6 mmol) en H_2O (10mL) se le añadieron ciano–guanidina (470mg, 5.6mmol) y conc. HCl (0.4mL, 11.3mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró. El sólido se purificó por cromatografía en columna con el uso de silica gel (malla de 100–200), eluyendo con EtOAc al 40% en hexano para proporcionar 1–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)guanidina como un sólido blanco. Rendimiento: 420mg (32%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 245. 20 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.6% (Tiempo de Ret. –4.78; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + D_2O): δ 7.57 (s, 1H), 7.45(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3Hz, 1H).

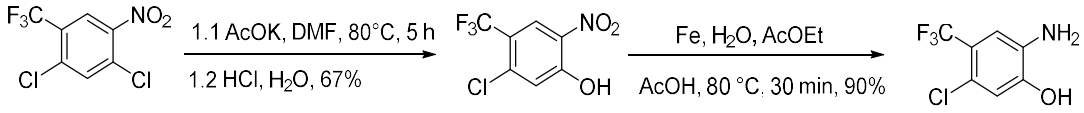
N–(5–metil–1H–imidazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina

A una solución agitada de 1–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)guanidina (100mg, 0.40mmol) en cloroacetona (0.5mL) se añadió AcOH (0.2mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente,se diluyó con agua helada (25mL) y se extrajo con EtOAc (25mLx3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200),

eluyendo con hexano en EtOAc al 40% en hexano para proporcionar N–(5–metil–1H–imidazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 10mg (9%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 283.21 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.7% (Tiempo de Ret. –4.99; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (bs, 2H), 2.02 (s, 3H).

Producto intermedio 147

2–Amino–5–Cloro–4–(trifluorometil)fenol



5–Cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)fenol

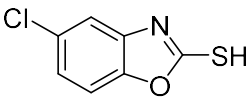
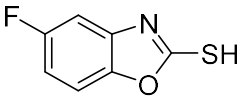
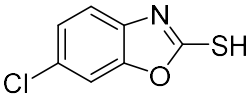
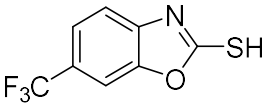
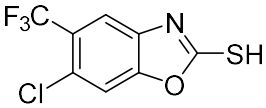
A una solución de 1,5–dicloro–2–nitro–4–(trifluorometil)benceno (4g, 15.4mmol) en DMF (20mL) se añadió acetato de potasio (1.7g, 16.9mmol) en porciones. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h y a 80 °C durante 3 h. Se añadió acetato de potasio (1.7g, 16.9mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, HCl 1N (100mL) se añadió y se extrajo con EtOAc (100mLx3). Las capa orgánica se lavó con agua (100mL), salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5–Cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)fenol como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.5g (67%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 240.11 $[M–H]^+$.

2–Amino–5–Cloro–4–(trifluorometil)fenol

A una suspensión de Fe (2.9g, 51.8mmol) en AcOH (10mL) y H_2O (15mL) a 80 °C se añadió 5–Cloro–2–nitro–4–(trifluorometil)fenol (2.5g, 10.3mmol) en EtOAc (5mL) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, H_2O (50mL) se añadió y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con agua (100mL), salmuera (100mL), dried (Na_2SO_4), filtró y secó concentrated en vacuo para proporcionar 2–amino–5–Cloro–4–(trifluorometil)fenol como un sólido blanco. Rendimiento: 2.0g (90%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 210.12 $[M–H]^+$.

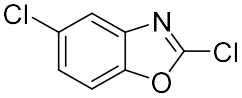
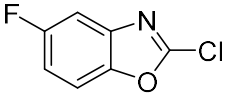
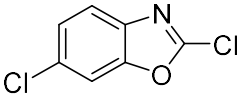
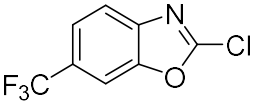
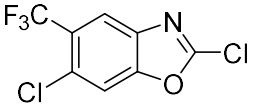
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimient	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

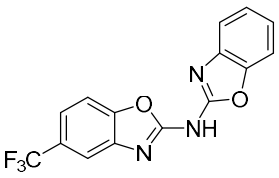
			o	
5–clorobenzo[d]oxazol–2–tiol	148		76%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 184.09 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.05 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29–7.33 (m, 2H).
5–Fluorobenzo[d]oxazol–2–tiol	149		84%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.74 (bs, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91–7.01 (m, 2H).
6–clorobenzo[d]oxazol–2–tiol	150		89%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 185.97 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.02 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H).
6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol	151		80%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 218.11 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.12 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H).
6–Cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–tiol	152		91%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 254.03 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.67 (bs, 1H), 7.56 (s, 2H).

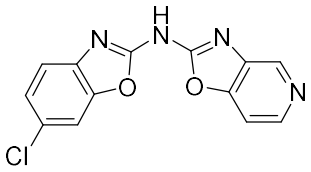
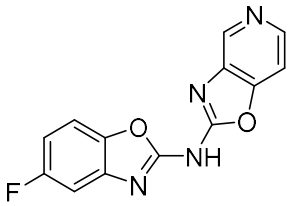
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2–cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

			o	
2,5–diclorobenzo[*d*]oxazol	153		50%	Se continuó sin purificación adicional.
2–cloro–5–fluorobenzo[*d*]oxazol	154		62%	Se continuó sin purificación adicional.
2,6–diclorobenzo[*d*]oxazol	155		60%	Se continuó sin purificación adicional.
2–cloro–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol	156		26%	Se continuó sin purificación adicional.
2,6–dicloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol	157		60%	Se continuó sin purificación adicional.

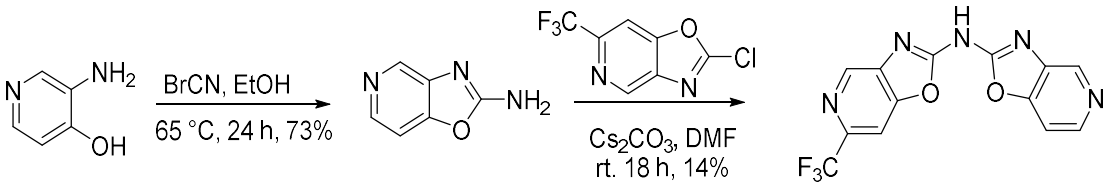
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a N–ciclopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida siguiendo la ruta sintética 1.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
N–(Benzo[d]oxazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	158		14%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 320.29 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.6% (Tiempo de Ret. – 6.19 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.61 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52–7.62 (m, 3H), 7.25–7.38 (m, 2H).

N–(6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	159		7%	MS (ESI+) for CHNOS *m/z* 287.06 $[M+H]^+$; pureza por LC 95.5% (Tiempo de Ret. – 4.17 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.06–8.10 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H).
N–(5–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina	160		5%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 271.08 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.4% (Tiempo de Ret. – 3.85 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.16–8.18 (m, 1H), 7.76–7.82 (m, 2H), 7.59–7.61 (m, 1H), 7.16–7.24 (m, 1H), 6.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

Ruta de síntesis 19

N–(Oxazolo[4,5–c]piridina–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina (Ejemplo 161)



Oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina

A una solución de 3–aminopiridin–4–ol (3g, 27.2mmol) en EtOH (40mL) se añadió bromuro de cianógeno (3.5g, 32.7mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se basificó con ac. $NaHCO_3$ saturado (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx5). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (100mL) y se secó al vacío con oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina. Rendimiento: 2.7 g (73%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6):

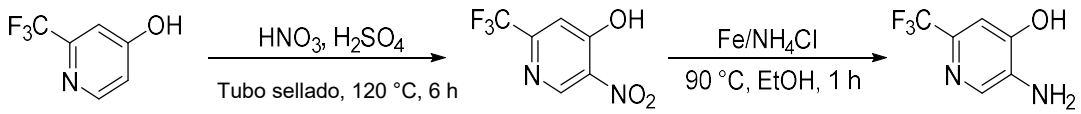
δ 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 135.95 $[M+H]^+$.

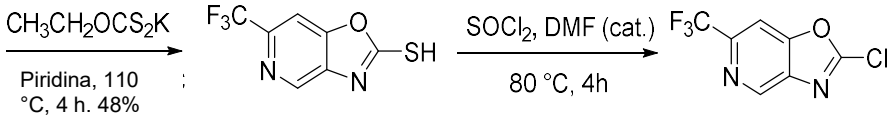
N–(Oxazolo[4,5–c]piridin–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina

A una solución de 2–cloro–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina (500 mg, 2.25mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina (334mg, 2.47mmol) y Cs_2CO_3 (7.4 g, 225mmol) . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con mezcla de MeOH/DCM al 10% (50mL 3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar N–(oxazolo[4,5–c]piridina–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina como un sólido apagado. Rendimiento: 104 mg (14%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 322.02 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 158

2–cloro–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina





5–Nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–ol

A una solución helada de 2–(trifluorometil)piridina–4–ol (1.95g, 11.9mmol) en H_2SO_4 (4.8mL) concentrado en tubo sellado se añadió gota a gota HNO_3 (12mL) fumante. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6h. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con agua helada y se extrajo con ETOAc (100x3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 5–nitro–2–(trifluorometil)piridina–4–ol como sólido marrón. Rendimiento: 2.2g (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 209.20 $[M+H]^+$.

5–Amino–2–(trifluorometil)piridin–4–ol

A una solución de 5–nitro–2–(trifluorometil)piridina–4–ol (2.2g, 10.5mmol) se le añadieron cloruro de amonio (2.9g, 52.8mmol), polvo de Fe (2.9g, 52.8mmol) y agua (3.0mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de lecho de celita. El filtrado se concentró, se diluyó con agua (25mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 5–amino–2–(trifluorometil)piridin–4–ol como un líquido marrón. Rendimiento: 890mg (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 179.01 $[M+H]^+$.

6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–tiol

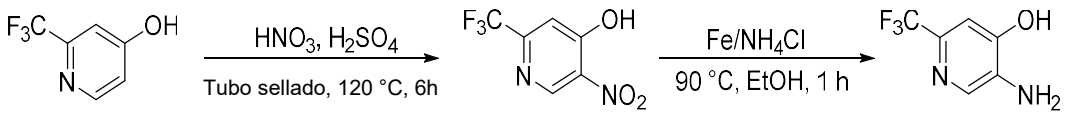
A una solución de 5–amino–2–(trifluorometil)piridina–4–ol (2.0g, 11.2mmol) en piridina (20mL) se añadió etil xantato de potasio (2.2g, 13.4mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 4–5 mediante la adición lenta de HCl 1.0N. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (25mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (25mL) para dar 6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–tiol como un sólido marrón. Rendimiento: 1.1g (50%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 220.93 $[M+H]^+$.

2–cloro–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina

A una solución de 6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina–2–tiol (300mg, 1.77mmol) en $SOCl_2$ (3mL) se le añadió DMF (cat) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida con N_2 para dar 2–cloro–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridina como líquido marrón. Rendimiento: 400 mg (bruto). El crudo se continuó sin purificación adicional.

Producto intermedio 159

5–Amino–2–(trifluorometil)piridin–4–ol



5–Nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–ol

A una solución helada de 2–(trifluorometil)piridina–4–ol (1.95g, 11.9mmol) en H2SO4 (4.8mL) concentrado se le añadió gota a gota en un tubo sellado HNO_3 (12mL) fumante. La mezcla de

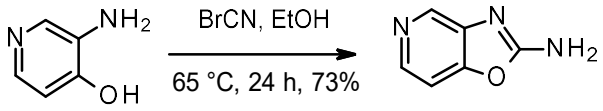
reacción se agitó a 120 °C durante 6h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con un baño de hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (100mLx3), las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), filtraron y concentraron al vacío para proporcionar 5–nitro–2–(trifluorometil)piridina–4–ol como sólido marrón. Rendimiento: 2.2g (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 209.20 $[M+H]^+$.

5–Amino–2–(trifluorometil)piridin–4–ol

A una solución de 5–nitro–2–(trifluorometil)piridina–4–ol (2.2g, 10.5mmol) en etanol (20mL) se le añadió cloruro de amonio (2.9g, 52.8mmol), polvo de Fe (2.9g, 52.8mmol) y agua (3.0mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de lecho de celita. El filtrado se concentró al vacío,se diluyó con agua (25mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), filtraron y concentraron al vacío para proporcionar 5–amino–2–(trifluorometil)piridin–4–ol como un líquido marrón. Rendimiento: 890mg (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 179.01 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 160

Oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina

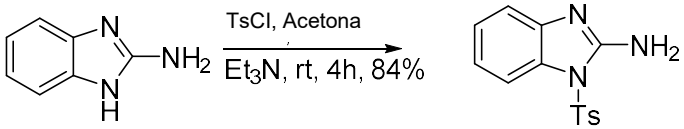


Oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina

A una solución de 3–aminopiridin–4–ol (3g, 27.2mmol) en EtOH (40mL) se añadió bromuro de cianógeno (3.5g, 32.7mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se basificó con ac. $NaHCO_3$ saturado (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx5). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (100mL) y se secó al vacío con oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina. Rendimiento: 2.7 g (73%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 135.95 $[M+H]^+$.

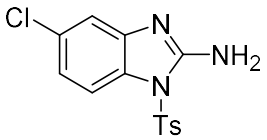
Producto intermedio 161

1–tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–amina



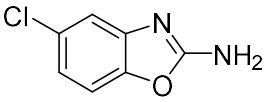
A una solución de 1H–benzo[d]imidazol–2–amina (5g, 37.5mmol) en acetona (50mL) se le añadieron lentamente trietilamina (15.8mmol, 112.7mmol) y Tscl (8.5g, 45.1 mmol) en acetona (25mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se añadió al H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM (100mL), se secó al vacío para proporcionar 1–tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–amina como un sólido marrón. Rendimiento: 9 g (84%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.14 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (bs, 2H), 7.09–7.15 (m, 2H), 6.99–7.06 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 288.09 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 1–tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–amina.

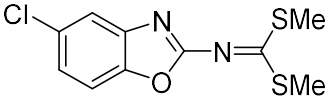
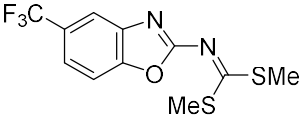
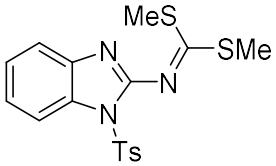
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–cloro–1–tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–amina	162		61%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 322.29 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.89–7.97 (m, 2H) 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42–7.49 (m, 2H), 7.34 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.12–7.27 (m, 1H), 7.01–7.05 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

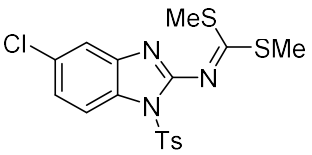
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

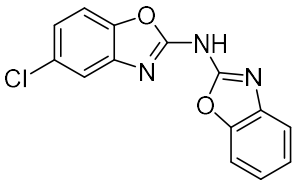
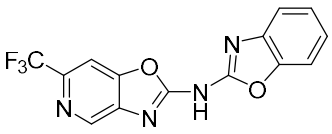
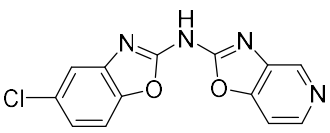
5–clorobenzo[d]oxazol–2–amina	163		78%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 167.18 [M–H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.55 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.10–7.19 (m, 2H).

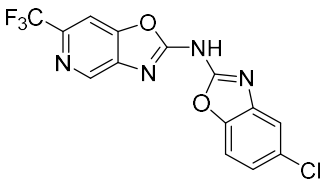
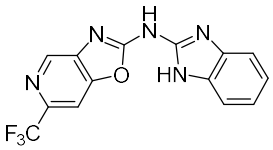
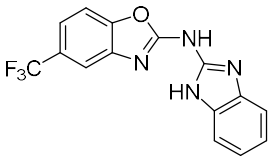
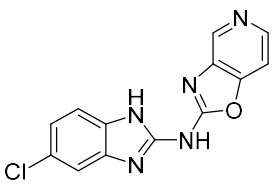
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a benzo[d]oxazol–2–ilcarbonimidoditioato de dimetilo

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
(5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	164		50%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 273.13 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34–7.38 (m, 1H), 2.67 (s, 6H).
(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	165		13%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 306.91 [M+H]$^+$.
(1–tosil–1H–benzo[*d*]imidazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	166		35%. .	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 280.97[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89–7.93 (m, 1H), 7.55–7.69 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29–7.34 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).

(5–cloro–1–tosil–1H–benzo[d]imidazol–2–il)carbonimidoditioato de dimetilo	167		10%.	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 426.12$[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36–7.47 (m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a 5–cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina siguiendo la ruta de síntesis 3.

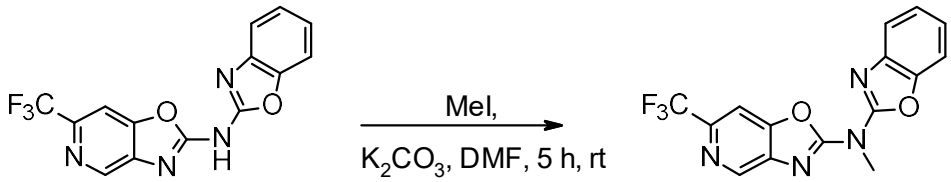
Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
N–(Benzo[d]oxazol–2–il)–5–clorobenzo[d]oxazol–2–amina	162		6%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 286.06 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.0% (Tiempo de Ret. – 4.39 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.70 (bs, 1H), 7.48–7.54 (m, 4H), 7.18–7.31 (m, 3H).
N–(Benzo[d]oxazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	163		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 320.71 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.9% (Tiempo de Ret. – 5.03 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.58 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.10–7.16 (m, 1H), 6.99–7.06 (m, 1H).
N–(5–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–	164		5%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 287.02 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.7% (Tiempo de Ret. – 4.51 min); ^{1}H NMR (400 MHz,

c]piridina–2–amina				DMSO–d_6): δ 12.34 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40–7.70 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H).
N–(5–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	165		15%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 355.03 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. –6.71 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.64 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02–7.06 (m, 1H).
N–(1H–Benzo[*d*]imidazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	166		27%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 320.09 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.7% (Tiempo de Ret. –5.82 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.45 (bs, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44–7.48 (m, 2H), 7.19–7.24 (m, 2H).
N–(1H–Benzo[*d*]imidazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	167		30%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 319.10 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. –4.62 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.33 (bs, 2H), 7.59–7.66 (m, 2H), 7.41–7.49 (m, 3H), 7.16–7.25 (m, 2H).
N–(5–Cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)oxazolo[4,5–	168		28%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 286.04 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.5% (Tiempo de Ret. –4.62 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 +*d*–TFA): δ 8.87 (s,

c]piridin–2–amina				1H), 8.62 d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.05 d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

Ruta sintética 20

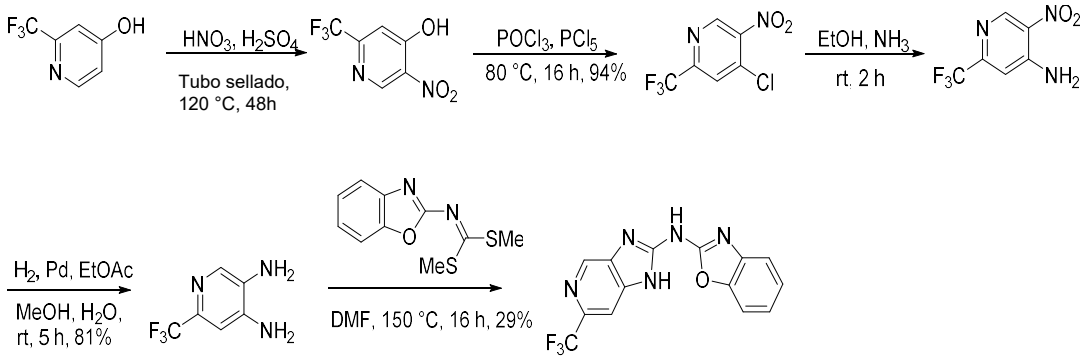
N–(benzo[d]oxazol–2–il)–N–Metil–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina (Ejemplo 169)



A una solución de N–(benzo[d]oxazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina (300mg, 0.93mmol) en DMF (5mL) se le añadieron K_2CO_3 (388mg, 2.81mmol) y ioduro de metilo (0.2mL, 2.81mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se extrajo al vacío y agua (5.0mL) se añadió al residuo y se extrajo con EtOAc (3x 25mL). Las capa orgánica se lavó con salmuera (20mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar N–(benzo[d]oxazol–2–il)–N–metil–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 160mg (51%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32–7.41 (m, 2H), 4.11 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 335.09 $[M+H]^+$.

Ruta sintética 21

N–(6–(Trifluorometil)–1H–imidazo[4,5–c]piridina–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 170)



5–Nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–ol

A una solución enfriada de 2–(trifluorometil)piridina–4–ol (10g, 11.9mmol) en H_2SO_4 concentrado (4.8mL) se añadió gota a gota HNO_3 humeante (12mL). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 48h en un tubo sellado. La TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con agua helada y se extrajo con ETOAc (100x3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 5–nitro–2–(trifluorometil)piridina–4–ol como sólido marrón. Rendimiento: 3.0g (23%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.08 (s, 1H), 7.43 (s, 1H) MS (ESI+) para CHNOS m/z 208.98 $[M+H]^+$.

4–Cloro–5–nitro–2–(trifluorometil)piridina

A una solución agitada de 5–nitro–2–(trifluorometil)piridina–4–ol (3.9g, 0.014mol) en $POCl_3$ (2mL, 0.021mol) se añadió PCl_5 (4.5g, 0.021mol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 80 °C durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (100mL) y se lavó con agua (100mL), solución sat. $NaHCO_3$ (100mL) y salmuera (100mL). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 4–Cloro–5–nitro–2–(trifluorometil)piridina como aceite amarillo. Rendimiento: 3.0g (94%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 9.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 227.34 $[M+H]^+$.

5–Nitro–2–(trifluorometil)piridina–4–amina

A una solución agitada de 4–cloro–5–nitro–2–(trifluorometil)piridina (1.0g, 4.42mmol) en EtOH (20mL) gas NH_3 se purgó a –78 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h en un tubo sellado. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar 5–nitro–2–(trifluorometil)piridina–4–amina como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.0g (bruto); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 9.02 (s, 1H), 7.39 (s, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 208.20 $[M+H]^+$.

6-(Trifluorometil)piridina–3,4–diamina

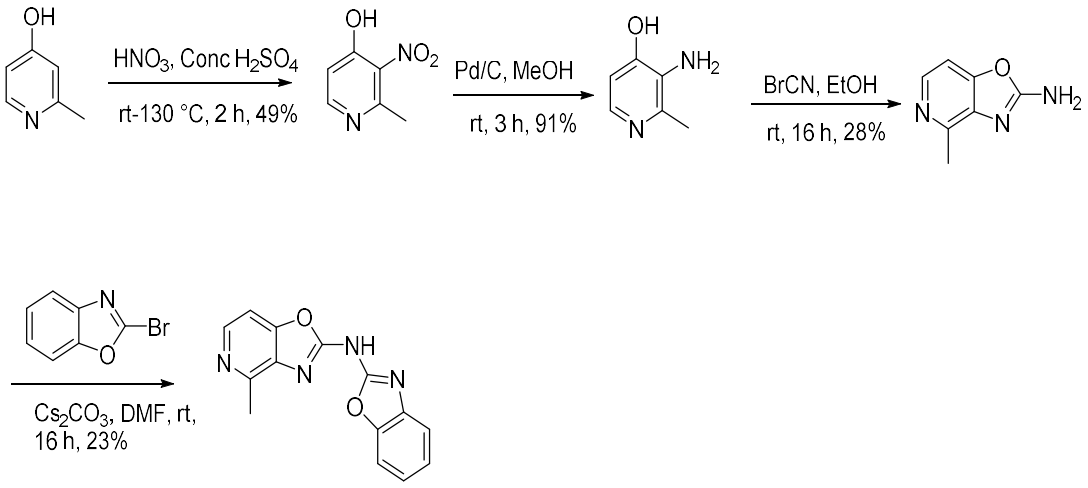
A una solución agitada de 5–nitro–2–(trifluorometil)piridin–4–amina (1g, 4.83mmol) en MeOH/EtOAc (1.5:1) Pd/C al 50%(1g) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h bajo atmósfera de H_2 (1atm). La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con MeOH (50mL). El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 6–(trifluorometil)piridina–3,4–diamina como un líquido viscoso. Rendimiento: 700mg (81%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 7.69 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.73 (bs, 2H), 5.08 (bs, 2H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 178.03 $[M+H]^+$.

N–(6–(trifluorometil)–1H–imidazo[4,5–c]piridin–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina

Una mezcla de 6–(trifluorometil)piridina–3,4–diamina (400mg, 2.25mmol) y dimetil benzo[d]oxazol–2–ilcarbonimidoditioato (537mg, 2.25mmol) en DMF (10mL) se agitó a 150 °C durante 16h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (50mL). El precipitado sólido se filtró, se lavó con H_2O (100mL), se trituró con Et_2O (25mL) y se secó a presión reducida para dar N–(6–(trifluorometil)–1H–imidazo[4,5–c]piridina–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 210 mg (29%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.74 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49–7.53 (m, 2H), 7.22–7.28 (m, 1H), 7.14–7.20 (m, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 320.08 $[M+H]^+$.

Ruta sintética 22

N–(Benzo[d]oxazol–2–il)–4–metiloxazolo[4,5–c]piridin–2–amina (Ejemplo 171)



2–Metil–3–nitropiridin–4–ol

A una solución de ácido nítrico humeante (6.6 ml, 158.8 mmol) y ácido sulfúrico conc. (6.6 ml, 123.8 mmol) se añadió 2–metilpiridin–4–ol (3 g, 27.5 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 2h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se neutralizó a pH ~7 con el uso de Na_2CO_3. El sólido precipitado amarillo se filtró y se secó al vacío a 60 °C. El sólido se tomó en MeOH (50mL) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido se desechó. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el 2–metil–3–nitropiridin–4–ol como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.0 g (49%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–

d_6): δ 8.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.95–6.05 (m, 1H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 155.24 $[M+H]^+$.

3-Amino-2-metilpiridin-4-ol

A una solución de 2–metil–3–nitropiridin–4–ol (1.5 g, 9.74mmol) en MeOH (60mL) se añadió Pd/C al 10% (1.5g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera con balón de H_2 durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de celita. La celita se lavó con MeOH (100mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3–amino–2–metilpiridin–4–ol como un semisólido marrón. Rendimiento: 1.1 g (91%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 5.8Hz, 1H), 3.75 (bs, 2H), 2.06 (s, 3H). MS (ESI+) para CHNOS m/z 125.14 $[M+H]^+$.

4–Metiloxazolo[4,5–c]piridina–2–amina

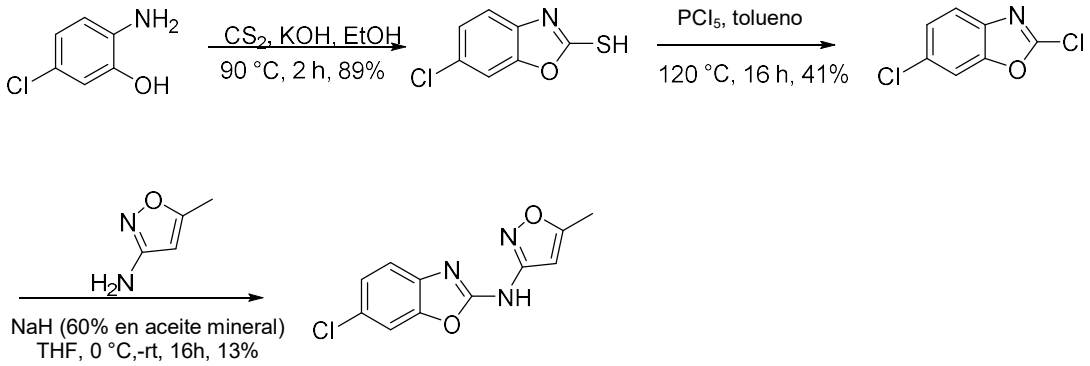
A una solución de 3–amino–2–metilpiridin–4–ol (500mg, 4.03mmol) en EtOH (10mL) se añadió bromuro de cianógeno (1.3g, 12.1mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en solución de $NaHCO_3$ sat (50 mL) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (3x30mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con MeOH al 10% en EtOAc para proporcionar 4–metiloxazolo[4,5–c]piridin–2–amina como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 170mg (28%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 150.19 $[M+H]^+$.

N–(Benzo[d]oxazol–2–il)–4–metiloxazolo[4,5–c]piridin–2–amina

A una solución de 4–metiloxazolo[4,5–c]piridina–2–amina (170mg, 1.14mmol) en DMF (5mL) se le añadieron 2–bromobenzo[d]oxazol (337 mg, 1.71mmol) y Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.42mmol) . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con IPA al 10% en $CHCl_3$ (20mLx5). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep para proporcionar N–(benzo[d]oxazol–2–il)–4–metiloxazolo[4,5–c]piridin–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 73mg (23%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.55 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.37–7.43 (m, 1H), 7.31–7.36 (m,1H), 2.90 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 267.22 $[M+H]^+$.

Ruta sintética 23

6–Cloro–N–(5–metilisoxazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 172)



6–Clorobenzo[d]oxazol–2–tiol

A una solución de KOH (4.7g, 83.8mmol) en EtOH (100mL) se le añadieron 2–amino–5–clorofenol (4.0g, 27.8mmol) y CS_2 (5.10mL, 83.8mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 h. TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el residuo bruto. El residuo se acidificó con HCl 1.0N (100mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx3). La capa orgánica se lavó con agua salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 6–clorobenzo[d]oxazol–2–tiol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 4.6 g (89%); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d6): δ 14.02 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 185.97 $[M+H]^+$

2,6–Diclorobenzo[d]oxazol

A una solución de 6–clorobenzo[d]oxazol–2–tiol (5.0g, 27.1mmol) en tolueno (150mL) se añadió porciones de PCl_5 (28.2g, 136mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se disolvió en Et_2O (100mL). El sólido insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con el uso de silica gel (malla de 100–200), eluyendo con hexano con EtOAc al 3% en hexano para proporcionar 2,6–diclorobenzo[d]oxazol como un sólido naranja. Rendimiento: 2.1g (41%); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d6): δ 8.01 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.6, 8.6Hz, 1H).

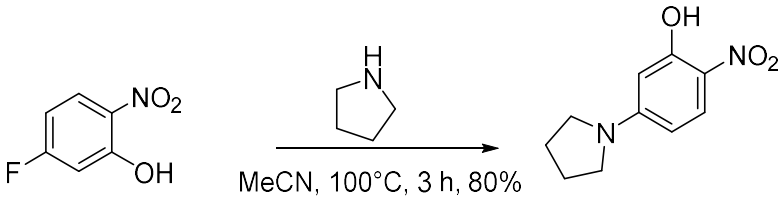
6–Cloro–N–(5–metilisoxazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina

A una solución de 5–metilisoxazol–3–amina (300mg, 3.06mmol) en THF seco (10 mL) se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 366 mg, 9,17 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y se añadió 2,6-Diclorobenzo[d]oxazol (575 mg, 3.06 mmol). La

mezcla de reacción, además, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. sat. NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (25mL) y se secó al vacío para dar N–ciclopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida como un sólido amarillo. Rendimiento: 99mg (13%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 249.99 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. Ret. = 5.96min); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + D_2O): δ 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.35 (s, 3H).

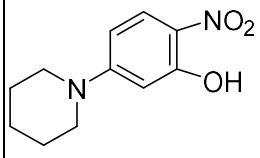
Producto intermedio 168

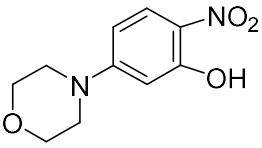
2–Nitro–5–(Pirrolidin–1–il)fenol



Una mezcla de 5–fluoro–2–nitrofenol (5.0g, 31.8mmol) y pirrolidina (6.8g, 95.5mmol) en CH_3CN (30mL) se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 3 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con hexano (25mL) y se secó a presión reducida para proporcionar 2–nitro–5–(pirrolidin–1–il)fenol. Rendimiento: 5.3g (80%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 209.30 $[M+H]^+$.

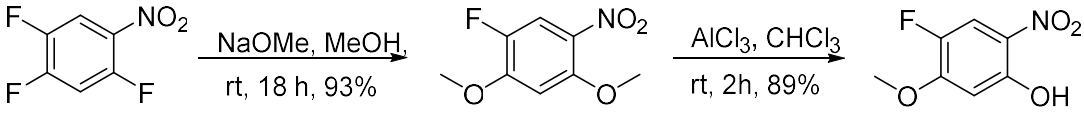
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2–nitro–5–(pirrolidin–1–il)fenol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–Nitro–5–(piperidin–1–il)fenol	169		58%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 222.97 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.57 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.59 ((d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.47 (bs, 4H), 1.53–1.62 (m, 6H)

5–Morfolino–2–nitrofenol	170		95%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 224.95 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.90 (bs, 1H), 7.87 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.4, 9.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.67–3.72 (m, 4H), 3.39–3.43 (m, 4H)

Producto intermedio 171

4–Fluoro–5–metoxi–2–nitrofenol



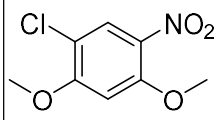
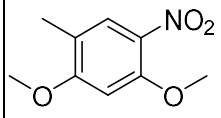
1–Fluoro–2,4–dimetoxi–5–nitrobenceno

A una solución de 1,2,4–trifluoro–5–nitrobenceno (10g, 56.5mmol) en MeOH (80 mL) se añadió metóxido de sodio (25% en MeOH, 27.0mL, 124mmol) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con EtOAc (200mL), se lavó con ácido cítrico 1.0M acuoso (200mL) y salmuera (100mL). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para dar 1–fluoro–2,4–dimetoxi–5–nitrobenceno como un sólido amarillo. Rendimiento: 10.6g (93%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.95–7.99 (m, 1H), 7.01–7.03 (m, 1H), 4.01 (bs, 6H);MS (ESI+) para CHNOS m/z 202.09 $[M+H^+$.

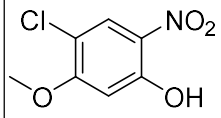
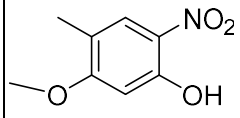
4–Fluoro–5–metoxi–2–nitrofenol

A una solución de 1–fluoro–2,4–dimetoxi–5–nitrobenceno (6.0 g, 29.8mmol) en $CHCl_3$ (50mL) se añadió porciones de $AlCl_3$ (6.0 g, 44.8mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 mL), se acidificó a pH 2 con HCl 1.0 N y se extrajo con EtOAc (100mLx3). Los orgánicos se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con el uso de silica gel (malla 100–200), eluyendo con 40% EtOAc en hexano para dar 4–fluoro–5–metoxi–2–nitrofenol como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.0 g (89%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.98 (bs, 1H), 7.72–7.98 (m, 1H), 6.70–6.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 186.06 $[M–H]^-$.

Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 1–fluoro–2,4–dimetoxi–5–nitrobenceno.

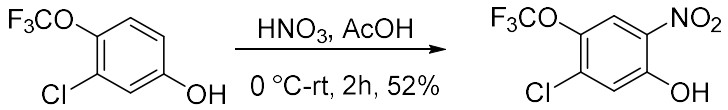
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
1–Cloro–2,4–dimetoxi–5–nitrobenceno	172		76%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 218.16 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 1H)
1,5–dimetoxi–2–metil–4–nitrobenzeno	173		69%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 198.11 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 4–fluoro–5–metoxi–2–nitrofenol (etapa–2).

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
4–Cloro–5–metoxi–2–nitrofenol	174		87%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 202.06 $[M–H]^–$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.21 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.93 (s, 3H)
5–Metoxi–4–Metil–2–nitrofenol	175		94%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 182.13 $[M–H]^–$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.03 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

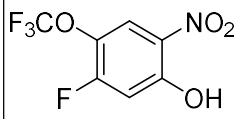
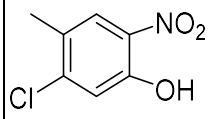
Producto intermedio 176

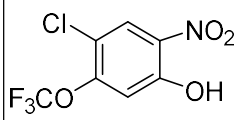
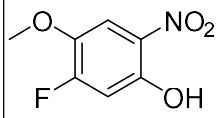
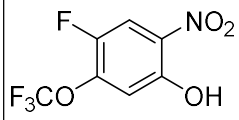
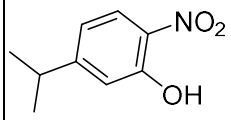
5–Cloro–2–nitro–4–(trifluorometoxi)fenol



A una solución de 3-cloro–4–(trifluorometoxi)fenol (5.0 g, 28.3 mmol) en ácido acético (20 mL) se añadió una solución de ácido nítrico (1.4 ml, 33.96 mmol) en ácido acético (4.0 mL) a 0 °C lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200mL), se extrajo con EtOAc (100mLx3) y se lavó con salmuera (200mL). Los orgánicos se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con el uso de silica gel (malla 100–200), eluyendo con EtOAc al 5% en hexano para dar 5–cloro–2–nitro–4–(trifluorometoxi)fenol como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.2g (52%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): 11.98 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (s, 1H). MS (ESI–) para CHNOS m/z 256.07 $[M–H]^-$.

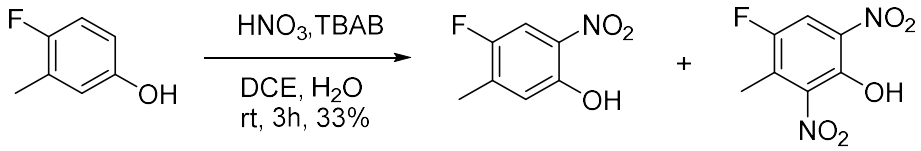
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 5–cloro–2–nitro–4–(trifluorometoxi)fenol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–Fluoro–2–nitro–4–(trifluorometoxi)fenol	177		52%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 240.16 $[M–H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.98 (bs, 1H), 8.20–8.26 (m, 1H), 7.15–7.20 (m, 1 H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6, fluor desacoplado): δ 11.99 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H)
5-Cloro-4-metil-2-nitrofenol	178		30%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 186.16 $[M–H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.44 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

4–Cloro–2–nitro–5–(trifluorometoxi)fenol	179		73%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 256.10 $[M–H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.98 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)
5–Fluoro–4–metoxi–2–nitrofenol	180		16%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 186.15 $[M–H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.88 (bs, 1H), 7.62–7.71 (m, 1H), 6.99–7.06 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)
4–Fluoro–2–nitro–5–(trifluorometoxi)fenol	181		57%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 240.05 $[M–H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.61 (bs, 1H), 8.15–8.23(m, 1H), 7.24–7.27 (m, 1H)
5–Isopropil–2–nitrofenol	182		15%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 180.28 $[M–H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.74 (bs, 1H), 7.28–7.38 (m, 1H), 6.86–6.94 (m, 2H), 2.65–2.74 (m, 1H), 1.18 (d, *J* =6.9 Hz, 6H)

Producto intermedio 183

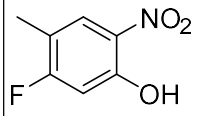
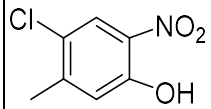
4–Fluoro–5–metil–2–nitrofenol



A una solución de 4–fluoro–3–metilfenol (10.0g, 79.3mmol), en DCE: H_2O (1:2, 150 mL) se le añadieron TBAB (2.6 g, 7.93 mmol) y HNO_3 (6.6 mL, 15.9mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100mL) y se extrajo con DCM (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con el uso de silica gel (malla 100–200), eluyendo con EtOAC al 5% en hexano para dar 4–fluoro–5–metil–2–nitrofenol como un sólido amarillo. Rendimiento: 4.5 g (33%); ^{1}H NMR (400 MHz,

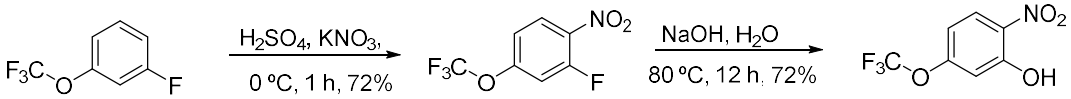
DMSO–d_6): δ 10.81 (bs, 1H), 7.73–7.77 (m, 1H), 7.01–7.05 (m, 1H), 2.32(s, 3H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 170.05 $[M–H]^-$. La formación del regioisómero exacto se confirmó adicionalmente mediante NMR desacoplada con flúor.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 4–fluoro–5–metil–2–nitrofenol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–Fluoro–4–metil–2–nitrofenol	184		42%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 170.10 $[M–H]^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.14 (bs, 1H), 7.90–7.94 (m, 1H), 6.86–6.91 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)
4-cloro-5-metil-2-nitrofenol	185		20%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 186.15 $[M–H]^-$

Producto intermedio 186

2–Nitro–5–(trifluorometoxi)fenol



2–Fluoro–1–nitro–4–(trifluorometoxi)benceno

A una solución de 1–fluoro–3–(trifluorometoxi)benceno (2.0g, 11.1mmol) en H_2SO_4 (5.0mL) se añadió KNO_3 (1.34g, 13.3mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mlx3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc al 10% en hexano para proporcionar 2–fluoro–1–nitro–4–(trifluorometoxi)benceno como un líquido amarillo. Rendimiento: 1.8g (bruto). Los datos brutos mostraron el producto y este se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

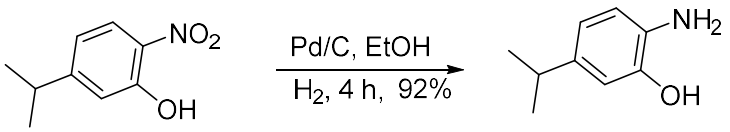
2–Nitro–5–(trifluorometoxi)fenol

A una solución de 2–fluoro–1–nitro–4–(trifluorometoxi)benceno (1.8g, 7.90mmol) en H_2O (10mL) se añadió NaOH (950mg, 23.8mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80

°C durante 12h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con dietil eter (20mL), seguido por acetona (20mL) y se secó a presión reducida para proporcionar 2–nitro–5–(trifluorometoxi)fenol como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.3g (72%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 222.02 $[M+H]^-$. Pureza por LC 89–3% (Tiempo de Ret. –1.99 min).

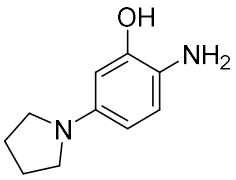
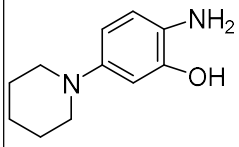
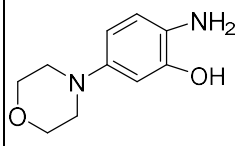
Producto intermedio 187

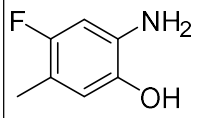
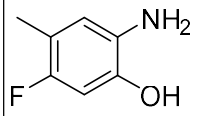
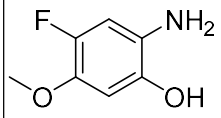
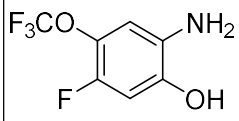
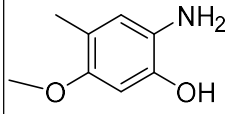
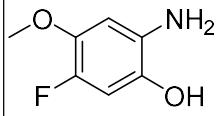
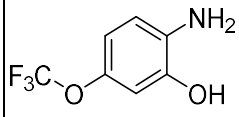
2–Amino–5–isopropilfenol



A una solución de 5–isopropil–2–nitrofenol (2.0g, 11mmol) en EtOH (50mL) se añadió Pd/C al 10% (1.0g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 en balón durante 4 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de celita y la celita se lavó con EtOH (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2–amino–5–isopropilfenol como un sólido amarillento. Rendimiento: 1.2g (70%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 152.11 $[M+H]^+$.

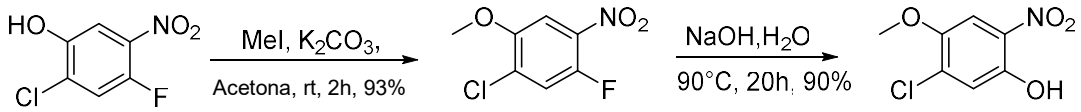
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2–amino–5–isopropilfenol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–Amino–5–(pirrolidin–1–il)fenol	188		51%	Los datos brutos mostraron el producto. Se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
2–Amino–5–(piperidin–1–il)fenol	189		46%	Los datos brutos mostraron el producto. Se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
2–Amino–5–morfolinofenol	190		42%	Los datos brutos mostraron el producto. Se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

2–Amino–4–fluoro–5–metilfenol	191		92%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 140.0 [M–H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.79 (bs, 1H), 6.40–6.48 (m, 1H), 6.29–6.35 (m, 1H), 4.56 (bs, 2H), 1.99 (s, 3H)
2–Amino–5–fluoro–4–metilfenol	192		89%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 142.06 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.37–6.45 (m, 2H), 4.36 (bs, 2H), 1.99 (s, 3H)
2–amino–4–fluoro–5–metoxifenol	193		99%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 156.16 [M+H]$^-$
2–Amino–5–fluoro–4–(trifluorometoxi)fenol	194		98%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 210.16 [M–H]$^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.05 (bs, 1H), 6.60–6.65 (m, 2H), 4.74 (bs, 2H)
2–Amino–5–metoxi–4–metilfenol	195		55%	Los datos brutos mostraron el producto. Se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional
2–Amino–5–fluoro–4–metoxifeno	196		61%	Los datos brutos mostraron el producto. Se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional
2–Amino–5–(trifluorometoxi)fenol	197		86%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 192.03 [M+H]$^+$; pureza por LC 60% (Tiempo de Ret. –1.88 min).

Producto intermedio 198

5–Cloro–4–metoxi–2–nitrofenol



1–Cloro–5–fluoro–2–metoxi–4–nitrobenceno

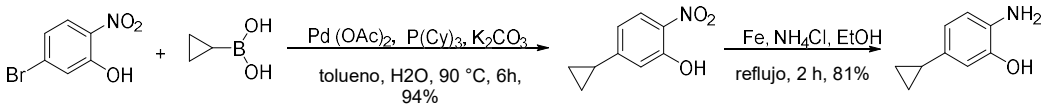
A una solución de 2–cloro–4–fluoro–5–nitrofenol (5.0g, 26.1mmol) en acetona (100mL) se le añadieron K_2CO_3 (18 g, 131mmol) y ioduro de metilo (8.0mL, 131 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con H_2O (100mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx3). La capa orgánica se lavó con agua H_2O (100mL), salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para dar 1–cloro–5–fluoro–2–metoxi–4–nitrobenceno como un sólido amarillo. Rendimiento: 5.0 g (93%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.94–7.97 (m, 1H), 7.81–7.83 (m, 1H) 3.95 (s, 3H).

5–Cloro–4–metoxi–2–nitrofenol

A una solución de 1–cloro–5–fluoro–2–metoxi–4–nitrobenceno (4.0g, 19.5mmol) en H_2O (50 mL) se añadió NaOH (8.0 g, 195 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 20h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100mL), se acidificó a pH 2 con HCl 1.0 N y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para dar 5–cloro–4–metoxi–2–nitrofenol como un sólido amarillo. Rendimiento: 3.6g (90%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.85 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 202.11 $[M–H]^–$.

Producto intermedio 199

2–Amino–5–ciclopropilfenol



Ciclopropil–2–nitrofenol

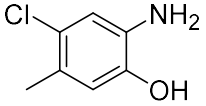
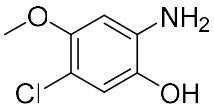
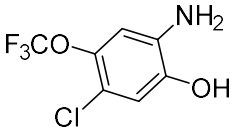
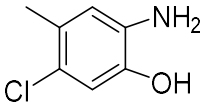
Una mezcla de 5–bromo–2–nitrofenol (5.0g, 22.9mmol), ácido ciclopropilborónico (2.6g, 29.9mmol) y K_2CO_3 (10g, 68.8mmol) en tolueno (70mL) y H_2O (7.0mL) se purgó con gas de N_2 a temperatura ambiente durante 1h. Después de purgar el N_2 , se le añadieron acetato de paladio (260mg, 1,15 mmol) y triciclohexilfosfina (650mg, 2.29 mmol) a esta mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó de nuevo con gas N_2 durante 15 minutos a temperatura ambiente y se agitó además a 90 °C durante 6h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (100mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se lavó con agua salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para obtener 5–ciclopropil–2–nitrofenol como un aceite marrón viscoso. Rendimiento: 3.90g (95%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.68

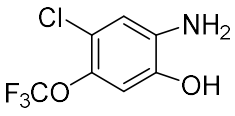
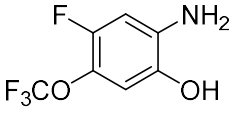
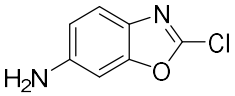
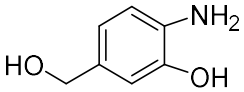
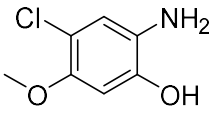
(bs, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.92–1.99 (m, 1H), 1.02–1.08 (m, 2H), 0.73–0.79 (m, 2H) ; MS (ESI–) para CHNOS m/z 177.97 $[M–H]^+$.

2–Amino–5–ciclopropilfenol

A una mezcla de5–ciclopropil–2–nitrofenol (500mg, 2.79mmol) en EtOH (5.0mL) y H_2O (5.0mL) se le añadieron polvo de Fe (781 mg, 13.95mmol) y cloruro de amonio (740mg 13.95mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de almohadilla de celita. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x25mL). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 2–amino–5–ciclopropilfenol como un sólido amarillo. Rendimiento: 337mg (81%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 149.92 $[M+H]^+$.

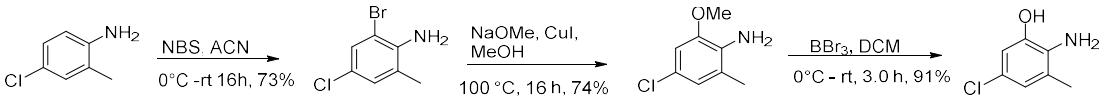
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2–amino–5–ciclopropilfenol (Etapa–2).

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–Amino–4–cloro–5–metilfenol	200		57%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 156.04 $[M–H]^–$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.13 (bs, 1H), 6.53–6.59 (m, 2H), 4.58 (bs, 2H), 2.08 (s, 3H)
2–Amino–5–cloro–4–metoxifenol	201		93%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 174.14 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6):δ 8.88 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.70 (bs, 2H), 3.66 (s, 3H)
2–Amino–5–cloro–4–(trifluorometoxi)fenol	202		92%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 228.17 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6):δ .983 (bs, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.06 (bs, 2H)
2–Amino–5–cloro–4–milfenol	203		48%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 157.99 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6):δ 9.20 (bs, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.49 (s,

				1H), 4.56 (bs, 2H), 2.09 (s, 3H)
2–Amino–4–cloro–5–(trifluorometoxi)fenol	204		73%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 226.03 $[M–H]^–$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6):δ 9.86 (bs,1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.03 (bs, 2H)
2–Amino–4–fluoro–5–(trifluorometoxi)fenol	205		55%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 210.12 $[M–H]^–$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6):δ 9.50 (bs, 1H), 6.62–6.66 (m, 1H), 6.48–6.55 (m, 1H), 5.05, (bs, 2H)
2–clorobenzo[d]oxazol–6–amina	206		63%	Los datos brutos mostraron el producto. Continuó sin purificación adicional
2–Amino–5–(hidroximetil)fenol	207		39%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z*139.93 $[M+H]^+$;
2–Amino–4–cloro–5–metoxifenol	208		71%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 174.04 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.50 (bs,1H), 6.61 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.38 (bs, 2H), 3.32 (s, 3H)

Producto intermedio 209

2–Amino–5–cloro–3–metilfenol



2-Bromo-4-cloro-6-metilanilina

A una solución de 4–cloro–2–metilanilina (15.0g, 106.38mmol) en ACN (150mL) se añadió lentamente NBS (20.8g, 110mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 200mL). La capa orgánica se lavó con solución de

$NaHCO_3$ sat. ac. (200mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (200mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla 100–200), eluyendo con EtOAC al 5% en hexano para proporcionar 2–bromo–4–cloro–6–metilanilina como un sólido marrón claro. Rendimiento: 17.1g (73%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (bs, 1H), 3.90 (bs, 2H), 2.19 (s, 3H).

4–Cloro–2–metoxi–6–metilanilina

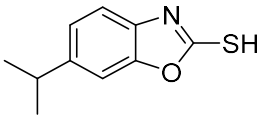
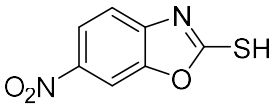
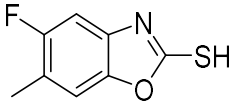
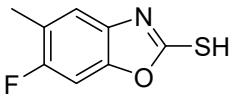
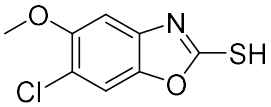
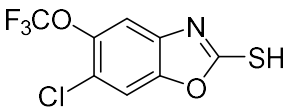
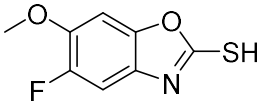
A una solución de 2–bromo–4–cloro–6–metilanilina (5.0g, 22.8 mmol) y CuI (4.78g, 25 mmol) en MeOH (50mL) se añadió solución de metóxido de sodio (25% en MeOH, 25mL) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100° C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con solución de NH_4Cl ac. saturada (100mL) y se extrajo con EtOAc (2x100mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla 100–200), eluyendo con EtOAc al 5% en hexano para proporcionar 4–cloro–2–metoxi–6–metilanilina como un líquido marrón oscuro. Rendimiento: 2.9g (74%); (MS (ESI+) para CHNOS m/z 172.07 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.72 (d, J = 1.4Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.53 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

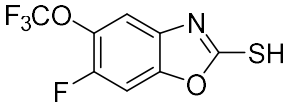
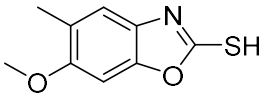
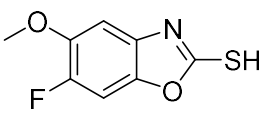
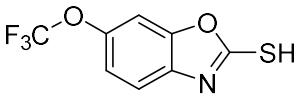
2–Amino–5–cloro–3–metilfenol

A una solución de 4–cloro–2–metoxi–6–metilanilina (2.7g, 15.7mmol) en DCM (50mL) se añadió BBr_3 (19.7g, 78mmol) a 0°C lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se neutralizó con solución ac. $NaHCO_3$ (50mL) a 0 °C y se extrajo con DCM (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2–amino–5–cloro–3–metilfenol como un sólido marrón. Rendimiento: 2.27g (91%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 156.15 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.46 (bs,1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (s,1H), 4.32 (bs,2H), 2.03 (s, 3H).

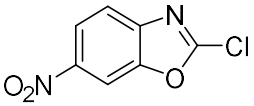
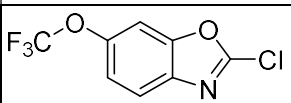
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 6–Clorobenzo[d]oxazol–2–tiol siguiendo la ruta sintética 23 (etapa 1).

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

			o	
6–Isopropilbenzo[d]oxazol–2–tiol	210		83%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 192.02 $[M–H]^{+;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.91 (bs, 1H), 7.32 (dd, J = 1.7, 6.8 Hz, 1H), 7.19–7.24 (m, 2H), 3.19–3.32 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
6–nitrobenzo[d]oxazol–2–tiol	211		81%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 195.20[M–H]$^{+;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.39 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.22 (dd, J = 2.0, 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H),
5–Fluoro–6–Metilbenzo[d]oxazol–2–tiol	212		92%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 184.05 $[M+H]^{+;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.91 (bs, 1H), 7.40–7.57 (m, 1H), 7.04–7.18 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)
6–Fluoro–5–metilbenzo[d]oxazol–2–tiol	213		64%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 184.0 $[M+H]^{+;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.90 (bs, 1H), 7.47–7.54 (m, 1H), 7.12–7.19 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)
6–Cloro–5–metoxibenzo[d]oxazol–2–tiol	214		32%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 214.11[M–H]$^{–;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.17 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)
6–Cloro–5–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–tiol	215		84%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 268.08 [M–H]$^{–;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.32 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41 (s, 1H)
5–Fluoro–6–metoxibenzo[d	216		35%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 198.15 [M–H]$^{–;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ

]oxazol–2–tiol				13.86 (bs, 1H), 7.47–7.55 (m, 1H), 7.15–7.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)
6–Fluoro–5–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–tiol	217		88%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 252.19 $[M–H]^{–;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.10 (bs, 1H), 7.81–7.92 (m, 1H), 7.39–7.52 (m, 1H),
6–Metoxi–5–metilbenzo[d]oxazol–2–tiol	218		74%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 196.09 $[M+H]^{+;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.60 (bs, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
6–Fluoro–5–metoxibenzo[d]oxazol–2–tiol	219		70%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 198.0 $[M–H]^{–;}$ ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 14.01 (bs, 1H), 7.59–7.72 (m, 1H), 6.90–7.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H)
6–(triFluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–tiol	220		54%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 233.9 $[M+H]^{+}$; pureza por LC 97.2% (Tiempo de Ret. –1.70 min). ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 14.08 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 2H).

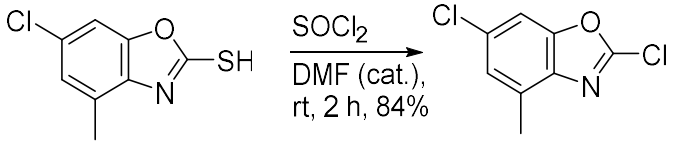
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2,6–diclorobenzo[d]oxazol siguiendo la ruta sintética 23 (etapa 2).

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–cloro–6–nitrobenzo[d]oxazol	221		62%	Los datos brutos mostraron el producto. Continuó sin purificación adicional
2–Cloro–6–(trifluorometox	222		48%	Los datos brutos mostraron el producto. Continuó sin purificación

i)benzo[d]oxazol				adicional

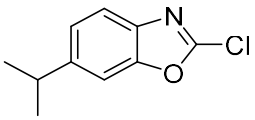
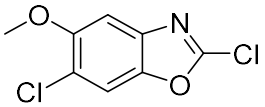
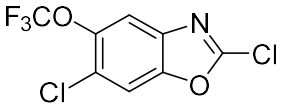
Producto intermedio 223

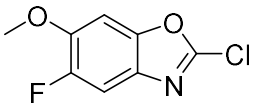
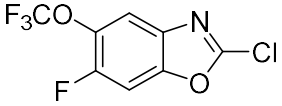
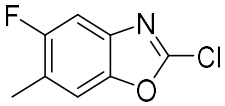
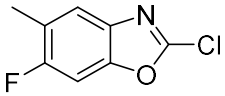
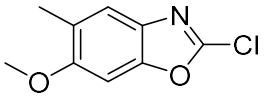
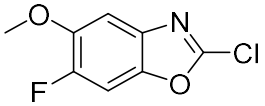
2,6–Dicloro–4–metilbenzo[d]oxazol



A una solución de 6–cloro–4–metilbenzo[d]oxazol–2–tiol (1.3g, 6.5 mmol) en DCM (50mL) se le añadieron DMF (0.5mL) y $SOCl_2$ (12mL) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. TLC mostró que la reacción se completó. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua helada (20mL) y se extrajo con EtOAc (3x25mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2,6–dicloro–4–metilbenzo[d]oxazol como un sólido marrón claro. Rendimiento: 1.1g (85%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.80 (s,1H), 7.35 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

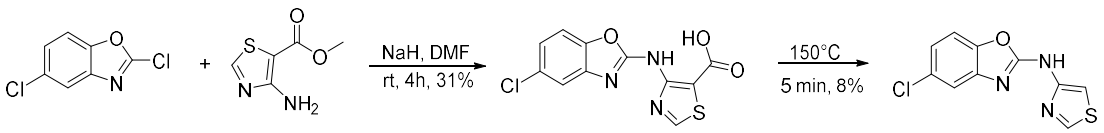
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 2,6–Dicloro–4–metilbenzo[d]oxazol.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–Cloro–6–isopropilbenzo[d]oxazol	224		68%	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25–7.34 (m, 2H), 7.19–7.22 (m, 1H), 3.47–3.56 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
2,6–dicloro–5–metoxibenzo[d]oxazol	225		99%	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.90 (s, 3H
2,6–diCloro–5–(trifluorometoxi)benzo[d]oxaz	226		97%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

ol				
2–Cloro–5–fluoro–6–metoxibenzo[d]oxazol	227		95%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): 7.61–7.79 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).
2–Cloro–6–fluoro–5–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol	228		97%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.13– 8.29 (m, 2H)
2–Cloro–5–fluoro–6–metilbenzo[d]oxazol	229		52%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.71 –7.77 (m, 1H), 7.56–7.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)
2–Cloro–6–fluoro–5–metilbenzo[d]oxazol	230		48%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.57–7.87 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)
2–Cloro–6–metoxi–5–metilbenzo[d]oxazol	231		45%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)
2–Cloro–6–fluoro–5–metoxibenzo[d]oxazol	232		39%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.85–7.93 (m, 1H), 7.53–7.63 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).

Ruta sintética 24

5–Cloro–N–(tiazol–4–il)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 173)



Ácido 4–((5–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–5–carboxílico

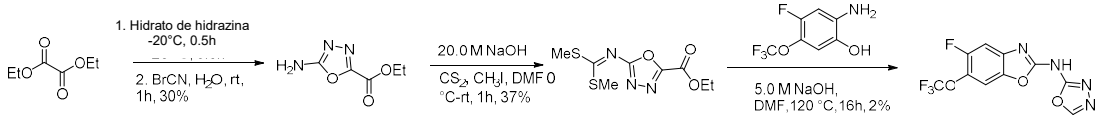
A una solución de 4–aminotiazol–5–carboxilato de metilo (250g, 1.58mmol) en DMF (10mL) se añadió NaH (60%, 190g, 4.81mmol) a 0 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió 2,5–diclorobenzo[d]oxazol (300mg, 1.60mmol) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se diluyó con H_2O (25mL) y se extrajo con EtOAc (25mLx2). La capa acuosa se acidificó a pH 1–2 con HCl 1.0N. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el ácido 4–((5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–5–carboxílico como un sólido marrón. Rendimiento: 150 mg (31%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 11.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.08–7.72 (m, 3H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 293.98 $[M–H]^–$; pureza por LC 48.7% (Tiempo de Ret. –1.37 min).

5–Cloro–N–(tiazol–4–il)benzo[d]oxazol–2–amina

Ácido 4–((5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–5–carboxílico (150mg, 0.50mmol) se calentó a 150 °C durante 5 min. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción del bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 5–cloro–N–(tiazol–4–il)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 10mg (8.0%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6): δ 11.82 (bs, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.66–7.71 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 251.99 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.2% (Tiempo de Ret. –5.78 min).

Ruta sintética 25

5–Fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 174)



5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo

A una solución de dietil oxalato (30.0g, 205mmol) en EtOH (50mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (8.1mL) en EtOH (20mL) a –20 °C. La mezcla de reacción se agitó a –20 °C durante 0.5 h y se filtró. Al filtrado se añadió agua (15mL) y bromuro de cianógeno (16.5g, 164mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El

sólido precipitado se filtró, se lavó con Et_2O (100mL) y se secó al vacío para proporcionar 5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo como un sólido blanco. Rendimiento: 10g (31%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.78 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 158.02 $[M+H]^+$.

5–((bis(metiltio)metileno)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo

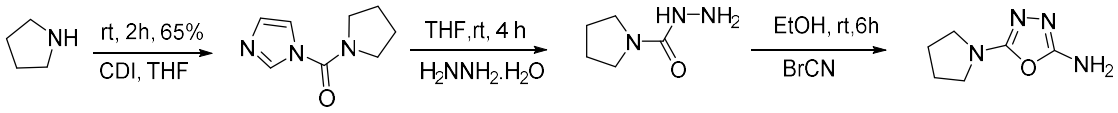
A una suspensión de 5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo (20g, 127mmol) en DMF (200mL) se añadió NaOH 20.0 M (6.35mL, 127mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y CS_2 (21.6mL, 318.4mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 10 min. Se añadió una porción adicional de NaOH 20.0 M (6.35mL, 127mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 10 min. Finalmente, CH_3I (20mL, 318.4mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua helada (400 mL) y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (100 mL) seguido de hexano (50 mL) y se secó a presión reducida para obtener 5–((bis(metiltio)metileno)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 12.5g (37%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 262.21 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

5–Fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina

A una solución de 2–amino–4–fluoro–5–(trifluorometoxi)fenol (700 mg, 3.3mmol) en DMF (20 mL) se añadió solución de NaOH 5.0 N (1.3mL, 6.6mmol) a temperaura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y 5–((bis(metiltio)metileno)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo (865 mg, 3.3mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (50mL), se acidificó hasta pH 4–5 con HCl 1.0N y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Las capas orgánicas se lavaron con agua helada (2x50mL), salmuera (100mL), se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida y trituraron con Et_2O (10mL). El residuo bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC prep para proporcionar 5–fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino Rendimiento: 25mg (2.0%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 305.00 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.4% (Tiempo de Ret. – 4.98min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.91 (bs, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.94–8.01 (m, 1H), 7.44–7.56 (m, 1H).

Producto intermedio 233

5–(Pirrolidin–1–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina



(1H–imidazol–1–il)(Pirrolidin–1–il)metanona

A una solución de pirrolidina (1.0 g, 14.0mmol) en THF (20 mL) se añadió porciones de 1,1'–carbonildiimidazol (6.8 g, 42.2mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (40mLx3). Las capas orgánicas se lavaron agua helada (20mLx3), se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar (1H–imidazol–1–il)(pirrolidin–1–il)metanona como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.51 g (65%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.13 (s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.52 (bs,4 H),1.85–1.89 (m, 4H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 166.13 $[M+H]^+$.

Pirrolidina–1–carbohidrazida

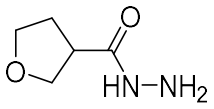
A una solución de (1H–imidazol–1–il)(pirrolidin–1–il)metanona (7.0g, 42.4mmol) en THF (100mL) se añadió hidrato de hidrazina (22.0mL, 424mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (50mL), se secó al vacío para proporcionar pirrolidina–1–carbohidrazida como un sólido ceroso incoloro. Rendimiento: 7.5 g (Bruto). MS (ESI+) para CHNOS m/z 129.92 $[M+H]^+$.

5–(Pirrolidin–1–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina

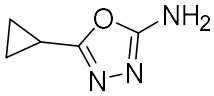
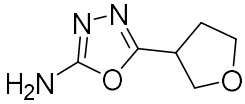
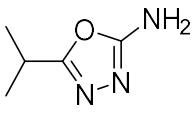
A una solución de pirrolidina–1–carbohidrazida (7.0 g, 54.2mmol) en EtOH (100mL) se añadió bromuro de cianógeno (11.3g, 108.5mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con EtOH (50mL), se secó al vacío para proporcionar 5–(pirrolidin–1–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.1g (bruto); MS (ESI+) para CHNOS m/z 155.16 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.31 (bs, 2H), 3.21–3.33 (m, 4H), 1.86–1.90(m, 4H).

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a pirrolidina–1–carbohidrazida.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

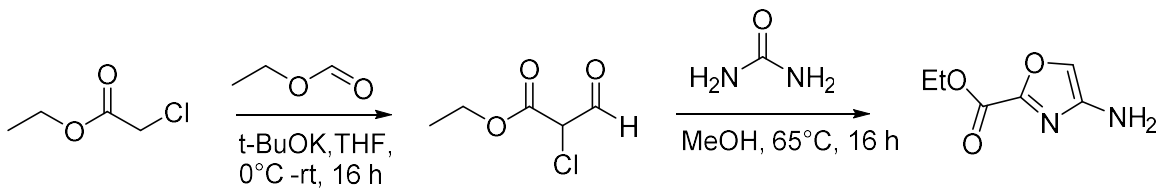
			o	
Tetrahidrofurano–3–carbohidrazida	234		48%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 131.10 $[M+H]^+$ Los datos brutos mostraron el producto. Continuó sin purificación adicional

Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 5–(pirrolidin–1–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–Ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	235		37%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 126.21 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.80 (bs, 2H), 1.90–2.05 (m, 1H), 0.90–1.08 (m, 2H), 0.75–0.90 (m, 2H)
5–(Tetrahidrofurano–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	236		42%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 156.11$[M+H]^+$. Los datos brutos mostraron el producto. Continuó sin purificación adicional
5–Isopropil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	237		20%	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 6.83 (s, 2H), 2.91–3.01 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

Producto intermedio 238

4–aminooxazol–2–carboxilato de etilo



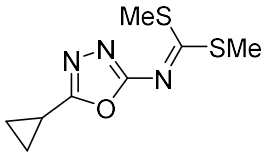
2–Cloro–3–oxopropanoato de etilo

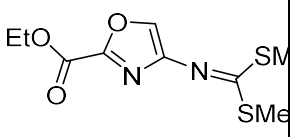
A una suspensión de terc-butaóxido de potasio (16.4g, 146mmol) en Et_2O (300mL) a 0 °C se añadió lentamente una mezcla de 2–cloroacetato de etilo (15g, 122mmol) y formato de etilo (9g, 122mmol) en Et_2O (50mL). La reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16h. TLC mostró que la reacción se completó. El sólido precipitado se filtró y se lavó con Et_2O (100mL). El sólido se añadió a H_2O helada (200mL), se acidificó a pH 5–6 con HCl 1.0 N y se extrajo con Et_2O (200mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2–cloro–3–oxopropanoato de etilo como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4–aminooxazol–2–carboxilato de etilo

Una mezcla de 2–cloro–3–oxopropanoato de etilo (17g, 113mmol) y urea (33g, 565mmol) en MeOH (200mL) se agitó a reflujo durante 18h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (100mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 4–aminooxazol–2–carboxilato de etilo como un sólido blanquecino (bruto 4.5g). MS (ESI+) para CHNOS m/z 156.97 $[M+H]^+$. El material bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

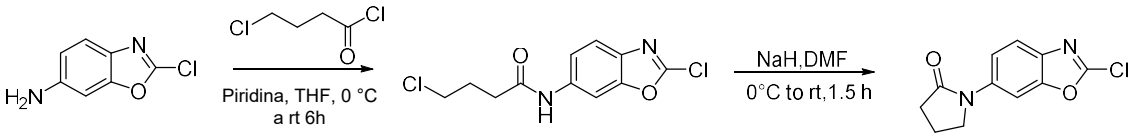
Los siguientes productos intermedios se prepararon de manera similar a 5–((bis(metiltio)metileno)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo.

Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
(5–ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)carbonimidod	239		60%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 230.19 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 2.56–2.80 (bs, 6H), 2.12–2.20 (m, 1H), 1.09–1.18 (m, 2H), 0.90–1.07 (m, 2H)

itioato de dimetilo				
4–((bis(Metilthio) Metilene)amino)oxazol–2–carboxilato de etilo	240		27%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 260.90 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.99 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.0Hz, 3H),

Producto intermedio 241

1–(2–Clorobenzo[d]oxazol–6–il)Pirrolidin–2–ona



4–Cloro–N–(2–Clorobenzo[d]oxazol–6–il)butanamida

A una solución de 2–Clorobenzo[d]oxazol–6–amina (1.0 g, 5.9mmol) en THF (20mL) se le añadieron piridina (932mg, 11.8mmol) y cloruro de 4 clorobutanoilo (1.0 g, 7.1mmol) a 0 °C . La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (25mL) y se extrajo con EtOAc (25mLx3). Las capas orgánicas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ saturada, se secaron sobre (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para dar el residuo bruto. El residuo se trituró con Et_2O (20mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 4–cloro–N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)butanamida como un sólido marrón. Rendimiento: 1.4 g (bruto). Los datos brutos mostraron el producto y este se usó para la próxima etapa.

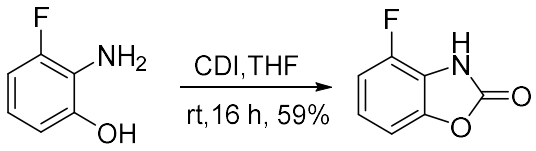
1–(2–Clorobenzo[d]oxazol–6–il)Pirrolidin–2–ona

A una solución de 4–cloro–N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)butanamida (900 mg, 3.3mmol) en DMF (10mL) se añadió NaH (60%) (330 mg, 8.2mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Los orgánicos se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (10mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–

il)Pirrolidin–2–ona como un sólido blanquecino. Rendimiento: 700 mg (bruto). Los datos brutos mostraron el producto y este se usó en la próxima etapa sin purificación adicional

Producto intermedio 242

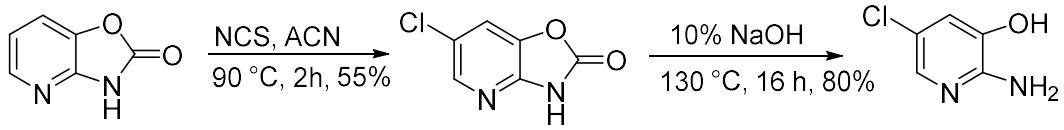
4–Fluorobenzo[d]oxazol–2(3H)–ona



A una solución de 2–amino–3–fluorofenol (2.5g, 19.6mmol) en THF (50mL) se añadió CDI (15.9g, 98.4mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100mL) y se extrajo con EtOAc (100mL 3x). Los orgánicos se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con el uso de gel de sílice (malla de 100–200), eluyendo con EtOAc al 10% en hexano para proporcionar 4–fluorobenzo[d]oxazol–2(3H)–ona como un sólido marrón pálido. Rendimiento: 1.8g (59%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 7.12–7.19 (m, 1H), 7.06–7.12 (m, 2H); MS (ESI–) para CHNOS m/z 151.90 $[M–H]^+$.

Producto intermedio 243

2–Amino–5–cloropiridin–3–ol



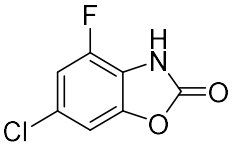
6–Clorooxazolo[4,5–b]piridin–2(3H)–ona

A una solución de oxazolo[4,5–b]piridin–2(3H)–ona (5.0g, 36.7mmol) se añadió N–clorosuccinimida (5.0g, 45.8mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 2h. TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (100mL) y se extrajo con EtOAc (100mLx3). La capa orgánica se lavó con agua H_2O (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida a 6–clorooxazolo[4,5–b]piridin–2(3H)–ona como un sólido marrón. Rendimiento: 5.0g (55%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.88 (bs, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 170.98 $[M+H]^+$.

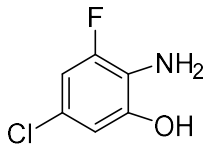
2–Amino–5–cloropiridin–3–ol

Una suspensión de 6–clorooxazolo[4,5–b]piridin–2(3H)–ona (6.0g, 35.3mmol) en solución de NaOH al 10% (200mL) se agitó a 130 °C durante 16h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente , neutralizó con HCl 6.0 N y se extrajo con EtOAc (200mLx3). La capa orgánica se lavó con agua salmuera (200mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2–amino–5–cloropiridin–3–ol como un sólido marrón. Rendimiento: 4.0g (80%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.03 (bs, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.68 (bs, 2H) ; MS (ESI+) para CHNOS m/z 145.13 $[M+H]^+$.

El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 6–clorooxazolo[4,5–b]piridin–2(3H)–ona.

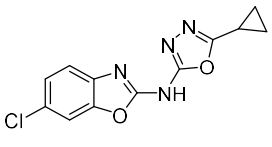
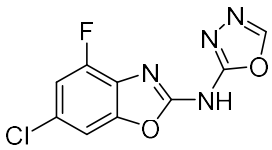
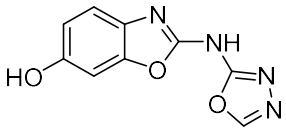
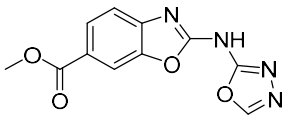
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
6–Cloro–4–fluorobenzo[d]oxazol–2(3H)–ona	244		52%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 185.94 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30–7.35 (m, 1H)

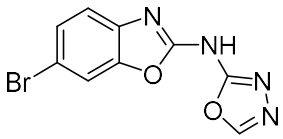
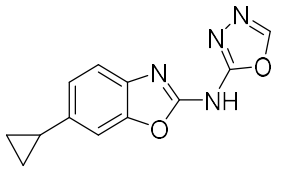
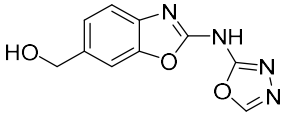
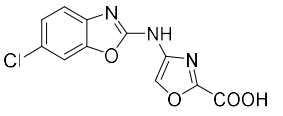
El siguiente producto intermedio se preparó de manera similar a 2–amino–5–cloropiridin–3–ol.

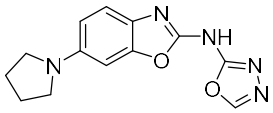
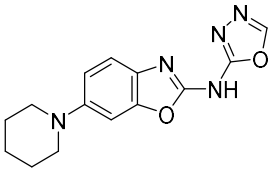
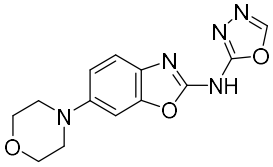
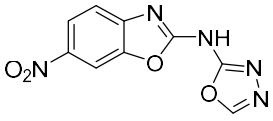
Nombre	Int	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
2–Amino–5–Cloro–3–fluorofenol	245		81%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 159.95 $[M–H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.78 (bs, 1H), 6.60–6.79 (m, 1H), 6.54 (bs, 1H), 4.56 (bs, 2H)

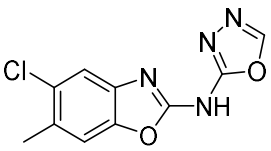
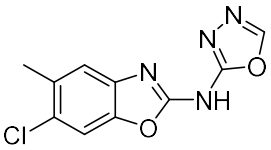
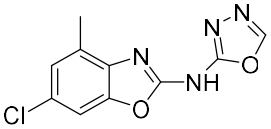
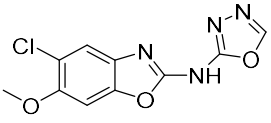
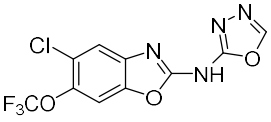
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a5–Fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina.

Nombre	Ejempl	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

	o		o	
6–Cloro–N–(5–ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	175		5%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 277.06 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.2% (Tiempo de Ret. – 5.98) ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + *d*–TFA): δ 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.06–2.20 (m, 1H), 0.97–1.17 (m, 4H)
6–Cloro–4–fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	176		9%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 254.96 $[M+H]^+$; pureza por LC 94.5% (Tiempo de Ret. – 3.97) ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26–7.34 (m, 1H)
2–((1,3,4–Oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–ol	177		11%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 219.22 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.7% (Tiempo de Ret. – 5.96min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.14 (bs, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.70 (d,d J = 1.6 , 8.5 Hz, 1H)
2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–carboxilato de metilo	178		21%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 260.85 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. – 4.79 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.10 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)

6–Bromo–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	179		26%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 278.96 [M–H]$^+$; pureza por LC 96.4% (Tiempo de Ret. – 6.44min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.83 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* =1.3, 8.2 Hz,, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)
6–Ciclopropil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	180		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 243.04 [M+H]$^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. – 4.98min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.50 (bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz,, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz,, 1H), 1.94–1.99 (m, 1H), 0.94 –0.97 (m, 2H), 0.67–0.70 (m, 2H)
(2–((1,3,4–Oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–il)metanol	181		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 233.01 [M+H]$^+$; pureza por LC 98.6% (Tiempo de Ret. – 3.79min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.50 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.36–7.50 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz,, 1H), 5.31 (bs, 1H), 4.53 (s, 2H)
Ácido 4–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)oxazol–2–carboxílico	182		9%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 280.02[M+H]$^+$; pureza por LC 99.1% (Tiempo de Ret. – 3.47min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.62 (bs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

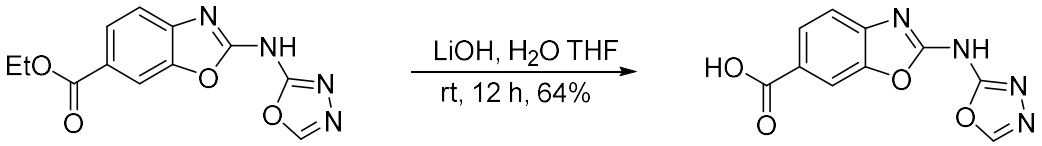
N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(pirrolidin–1–il)benzo[d]oxazol–2–amina	183		1%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 272.07 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.5% (Tiempo de Ret. – 6.36min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + D_2O): δ 8.71 (s,1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.21 (bs, 4H), 1.94 (bs, 4H)
N–*(1*,3,4–Oxadiazol–2–il)–6–(piperidin–1–il)benzo[d]oxazol–2–amina	184		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 286.14 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.7% (Tiempo de Ret. – 3.51min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.01 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.07–3.11 (m, 4H), 1.63 (bs, 4H), 1.52 (bs, 2H)
6–Morfolino–*N*–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	185		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 288.12 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. – 4.04min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.12 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 3.72 (bs, 4H), 3.09 (bs, 4H)
6–Nitro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	186		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 248.00 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.1% (Tiempo de Ret. – 5.87min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.90 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

5–Cloro–6–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	187		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 251.13 $[M+H]^+$; pureza por LC 93.2% (Tiempo de Ret. – 5.75 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 *a* 371.3K): δ 8.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)
6–Cloro–5–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	188		6%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 251.13 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.1% (Tiempo de Ret. – 4.65 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)
6–Cloro–4–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	189		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 251.16 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.7% (Tiempo de Ret. – 5.59 min); ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD): δ 8.55 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.48 (s, 3H)
5–Cloro–6–metoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	190		6%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 266.96 $[M+H]^+$; pureza por LC 95.2% (Tiempo de Ret. – 5.14min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.06 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).
5–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–	191		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 320.92$[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. – 4.54min); ^{1}H NMR

il)–6–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina				(400 MHz, DMSO–d_6 + *d*–TFA *)* : δ 8.83 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H)

Ruta sintética 26

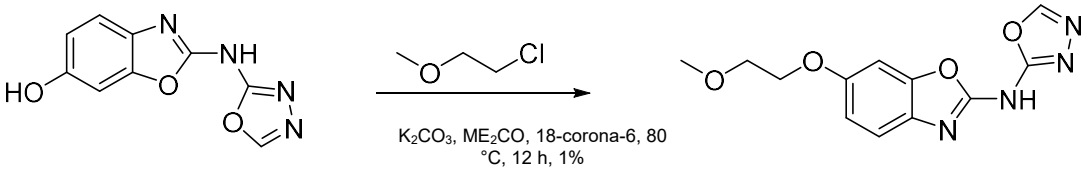
Ácido 2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–carboxílico (Ejemplo 192)



A una solución de etil 2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–carboxilato (150mg, 0.59mmol) en THF: H_2O (2:1, 6mL) se añadió hidróxido de litio (720mg, 1.73mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3-4 con HCl 1.0N. El precipitado se filtró, se lavó con Et_2O (25mL) y se secó al vacío para proporcionar ácido 2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–carboxílico como un sólido blanco. Rendimiento: 95mg (32%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 247.01 $[M+H]^+$; pureza por LC 95.1% (Tiempo de Ret. – 7.14); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.08 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (dd, J =1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

Ruta sintética 27

6–(2–metoxietoxi)–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 193)

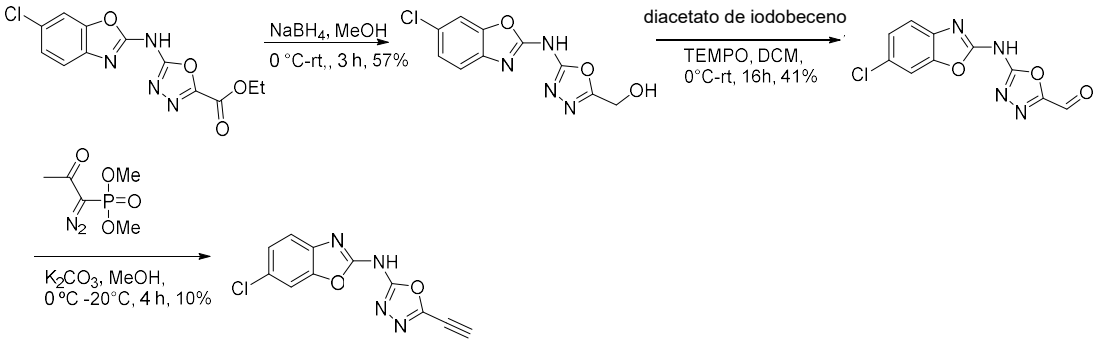


A una solución agitada de 2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–ol (100 mg, 0.45 mmol) en acetona (10 mL) se añadió 1–cloro–2–metoxietano (52 mg, 0.55 mmol), carbonato de potasio (190 mg, 1.4 mmol), y éter 18–corona–6. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con IPA al 10%: $CHCl_3$ (25mLx3). Las capas orgánicas se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para dar 6–(2–metoxietoxi)–N–(1,3,4–

oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina después de la purificación preparativa. Para dar como un sólido marrón. Rendimiento: 1.6 mg (1.0%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.78 (bs, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.0, Hz, 1H), 4.10 (bs, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.32 (s, 3H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 277.35$[M+H]^+$.

Ruta sintética 28

6–Cloro–N–(5–etinil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 194)



(5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanol

A una solución agitada de 5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo (1.5g, 4.87mmol) en MeOH (30mL) se añadió porciones de borohidruro de sodio (550mg, 14.6mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. TLC mostró que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH al 5% en EtOAc (100mL) y se lavó con solución de NH_4Cl saturada (100mL). La capa acuosa se extrajo con MeOH al 5% en EtOAC (50mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (20mL) para proporcionar 5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanol como un sólido blanquecino. Rendimiento: 745mg (57%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 267.19 [M+H]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H).

5–((6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbaldehído

A una solución de (5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanol (800mg, 3.0mmol) en DCM (15mL) se le añadieron diacetato de iodobeceno (1.16g, 3.60mmol) y TEMPO (60mg, 0.36mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua helada (60mL) y se extrajo con DCM (70mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (60mL), se secó con (Na_2SO_4) y concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo bruto se purificó por

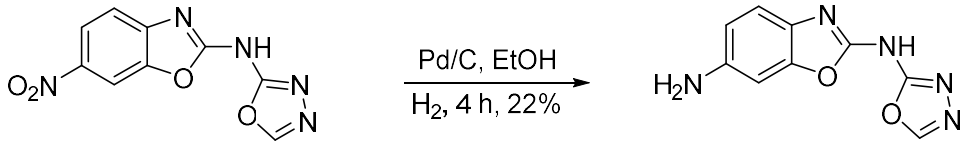
cromatografía en columna con el uso de MeOH al 4% en DCM para proporcionar 5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbaldehído como un sólido blanquecino. Rendimiento: 330mg (41%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.86 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.27 (d, J =7.92 Hz, 1H). MS (ESI+) para CHNOS m/z 265.01 $[M+H]^+$.

6–Cloro–N–(5–etinil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina

A una solución de 5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbaldehído (280mg, 1.0mmol) en MeOH (6.0mL) seco se le añadieron K_2CO_3 (480mg, 3.71mmol) y Reactivo Bestmann–Ohira (2.88mL, 4.50mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 6–cloro–N–(5–etinil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 29mg (10%); ^{1}H NMR (400 MHz; DMSO–d_6 + d–TFA): δ 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 1.7, 8.4Hz, 1H), 4.82 (s, 1H). MS (ESI+) para CHNOS m/z 260.99 $[M+H]^+$. Pureza por LCMS: 97.% (Tiempo de Ret.: 4.52 min).

Ruta sintética 29

N^2–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2,6–diamina (Ejemplo 195)

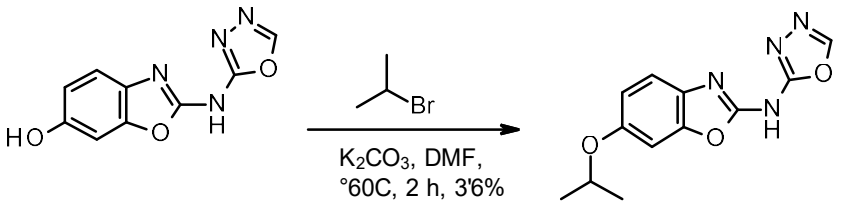


N^2–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2,6–diamina

A una solución de 6–nitro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina (500mg, 2.02mmol) en EtOH (20mL) se añadió Pd/C al 10% (300mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera con balón de H_2 durante 4h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de celita y se lavó con EtOH (50mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N^2–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2,6–diamina como un sólido parduzco claro. Rendimiento: 193g (22%); MS (ESI–) para CHNOS m/z 218.01 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.87 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.66(d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.48(dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 5.30 (bs, 2H).

Ruta sintética 30

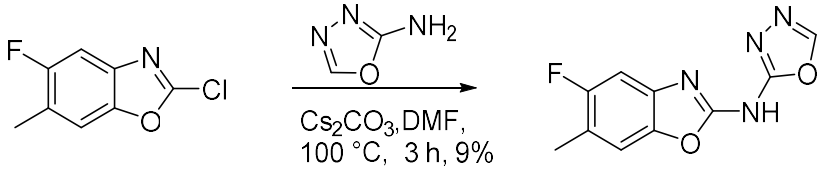
6–Isopropoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 196)



A una solución de 2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–ol (400 mg, 1.83mmol) en DMF (2.0mL) se le añadieron 2–bromopropano (180mg, 1.47mmol) y K_2CO_3 (506g, 3.66mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (25mL) y se extrajo con EtOAc (25mLx3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50mL), se secó con (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. La LCMS del bruto mostró un 20% del producto deseado junto con un subproducto dialquilado. El residuo bruto se purificó por HPLC prep para proporcionar 6–isopropoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 17mg (3.5%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 261.10 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.8% (Tiempo de Ret. – 4.32 min); ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 9.89 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J =2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.34–4.41 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 6H). La formación del regioisómero exacto se confirmó mediante el experimento nOe.

Ruta sintética 31

5–Fluoro–6–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 197)

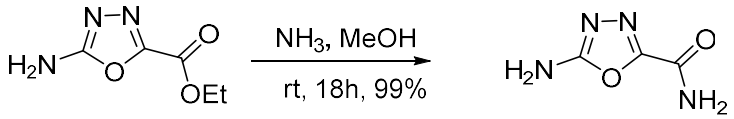


A una solución de 2–cloro–5–fluoro–6–metilbenzo[d]oxazol (710 mg, 3.82 mmol) en DMF (5.0mL) se le añadieron 1,3,4–oxadiazol–2–amina (326 mg, 3.82 mmol) y Cs_2CO_3 (3.7 g, 11.51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50mL), se acidificó a pH 2–3 con solución de HCl 1.0 N y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50mLx3), salmuera (100 mL), se secó sobre (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se trituró con dietil éter (10mL) y se secó a presión reducida para proporcionar 5–fluoro–6–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 82 mg (9%). MS (ESI+) para CHNOS m/z 235.02

[M+H]$^+$; pureza por LC 98.4% (Tiempo de Ret. – 4.25min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.51 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.42–7.52 (m, 1H), 7.13–7.21 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).

Producto intermedio 246

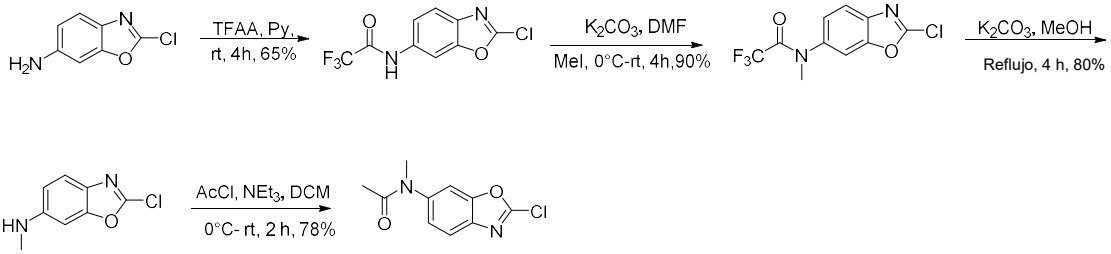
5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



A una solución de 5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo (4 g, 25.5mmol) en MeOH (40 mL) se purgó NH_3 (gas) a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido precipitado se filtró, se lavó con Et_2O (100mL) y se secó al vacío para dar 5–amino–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.5 g (99%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.12 (bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.49(bs, 2H).

Producto intermedio 247

N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)–N–metilacetamida



N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)–2,2,2–trifluoroacetamida

A una solución de 2–clorobenzo[d]oxazol–6–amina (2.0g, 11. 9mmol) en piridina (8.0mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (0.9mL, 5.9mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)–2,2,2–trifluoroacetamida como un sólido blanquecino. Rendimiento: 2.0g (65%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.46 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 8.6 Hz, 1H).

N–(2–Clorobenzo[d]oxazol–6–il)–2,2,2–trifluoro–N–metilacetamida

A una solución de N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)–2,2,2–trifluoroacetamida (1.3g, 4.92mmol) en DMF (5.0mL) se añadió K_2CO_3 (4.92mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

agitó a tempertura ambiente durante 1 h. Después de 1h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el ioduro de metilo (0.6mL, 9.84mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó H_2O helada (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (50mL) para proporcionar N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)–2,2,2–trifluoro–N–metilacetamida como un sólido ceroso. Rendimiento: 1.2 (90%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.90 (bs, 1H), 7.74 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).

2–Cloro–N–metilbenzo[d]oxazol–6–amina

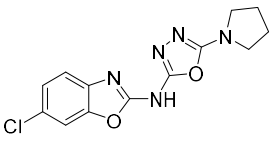
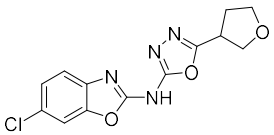
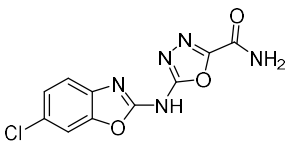
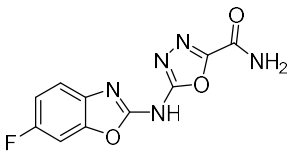
A una solución de N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)–2,2,2–trifluoro–N–metilacetamida (1.2 g, 4.32mmol) en MeOH (10mL) se añadió K_2CO_3 (600mg, 4.32mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reflujó durante 3h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 2–cloro–N–metilbenzo[d]oxazol–6–amina como un sólido amarillo ceroso. Rendimiento: 615mg (80%). Los datos brutos mostraron el compuesto deseado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

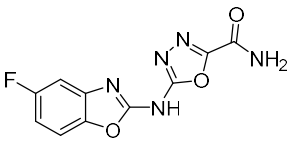
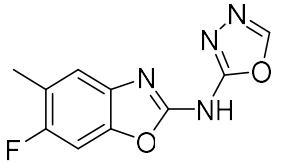
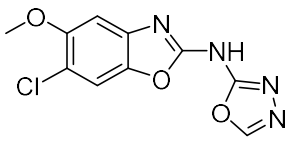
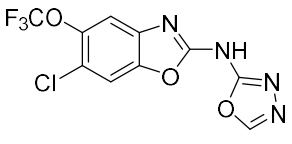
N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)–N–metilacetamida

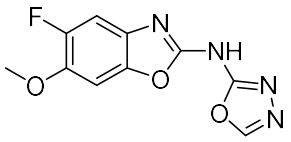
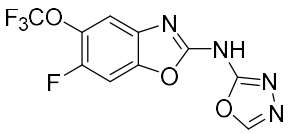
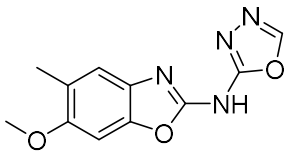
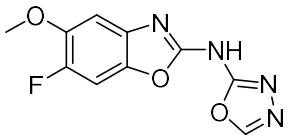
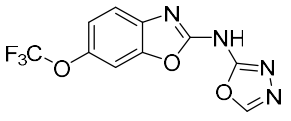
A una solución de 2–cloro–N–metilbenzo[d]oxazol–6–amina (600mg, 3.29mmol) en DCM 20mL) se añadió trietil amina (1.2mL, 9.87mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y cloruro de acetilo (0.45mL, 6.58mmmol) se añadió lentamente. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2h a temperatura ambiente. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25mL) y se extrajo con DCM (25mLx3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar N–(2–clorobenzo[d]oxazol–6–il)–N–metilacetamida como un sólido ceroso amarillo. Rendimiento: 660mg (bruto). Los datos brutos mostraron el compuesto deseado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

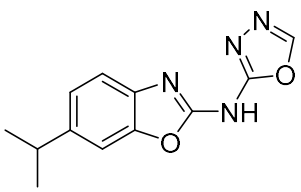
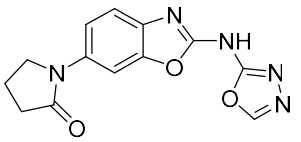
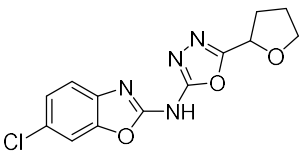
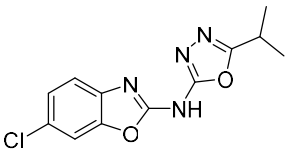
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a 5–fluoro–6–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina.

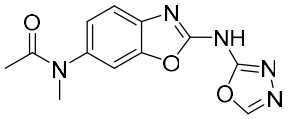
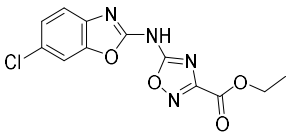
Nombre	Eje	Estructura	Rendi	Datos Espectrales

	mplo		miento	1H NMR & LCMS
6–Cloro–N–(5–(Pirrolidin–1–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	198		40%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 306.0 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.0% (Tiempo de Ret. – 6.44min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + *d*–TFA): δ 7.32–7.72 (m, 3H), 3.56 (bs, 4H), 2.05 (bs, 4H)
6–Cloro–N–(5–(tetrahidrofurano–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	199		6%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 307.07 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.3% (Tiempo de Ret. – 4.91min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.60 (bs, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H),7.32 (dd, J =1.6, 8.4 Hz, 1H), 3.87–3.98 (m, 1H), 3.82–3.86 (m, 2H), 3.71–3.80 (m,1H), 3.62–3.70 (m, 1H), 2.24–2.34 (m, 1H), 2.12–2.22 (m, 1H)
5–((6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	200		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 280.10 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.7% (Tiempo de Ret. – 4.89min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.18 (bs, 1H), 7.81 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (bs, 1H)
5–((6–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–	201		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 264.00 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.8% (Tiempo de Ret. – 3.23min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.57 (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.60–7.70 (m, 1H), 7.41–7.50 (m, 1H), 7.12–7.23

carboxamida				(m, 1H)
5–((5–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	202		12%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 264.03 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.9% (Tiempo de Ret. – 4.43min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.62 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.53–7.67 (m, 1H), 7.23–7.34 (m, 1H), 7.01–7.18 (m, 1H)
6–Fluoro–5–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	203		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 235.18 $[M+H]^+$; pureza por LC 92.6% (Tiempo de Ret. – 4.33min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.34 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.43–7.60 (m, 1H), 7.20–7.38 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)
6–cloro–5–metoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	204		6%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 266.99 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.8% (Tiempo de Ret. – 5.47min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + d–TFA: δ 8.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)
6–cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina	205		10%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 320.89 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.9% (Tiempo de Ret. – 6.08min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (s, 1H)

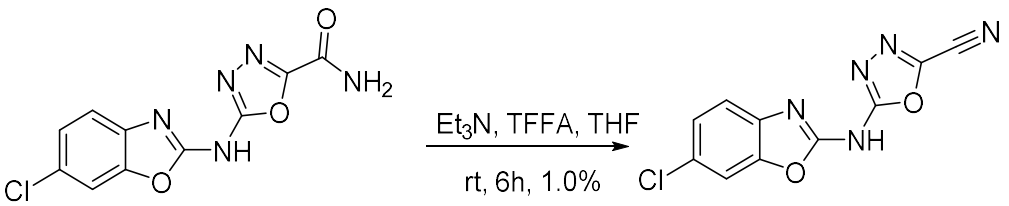
5–Fluoro–6–metoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	206		1%	MS (ESI–) para CHNOS *m/z* 249.26 $[M–H]^-$; pureza por LC 96.3% ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.36 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.49–7.62 (m, 1H), 7.21–7.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)
6–Fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina	207		11%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 304.8 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. – 6.10min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.82 (bs, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.89–7.96 (m, 1H), 7.51–7.60 (m, 1H)
6–Metoxi–5–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	208		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 247.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 97.7% (Tiempo de Ret. – 4.62min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.20–7.26 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
6–Fluoro–5–metoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	209		2%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 250.98 $[M+H]^+$; pureza por LC 92.9% (Tiempo de Ret. – 3.94min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.40 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.63–7.68 (m, 1H), 7.19–7.23 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)
N–(1,3,4–Oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina	210		25%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 287.04 $[M+H]^+$; pureza por LC 96.3% (Tiempo de Ret. – 4.83min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.43 (bs, 1H) , 8.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

6–Isopropil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	211		4%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 244.10 [M+H]+; pureza por LC 98.3.% (Tiempo de Ret. – 5.11min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.80 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01–7.22 (m, 2H), 3.33–3.40 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
1–(2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–il)pirrolidin–2–ona	212		2%	MS (ESI+) para CHNOS m/z 286.03[M+H]+; pureza por LC 93.8% (Tiempo de Ret. – 5.53min); 1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.80 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H)3.82–3.88 (m, 2H), 2.49 (bs, 2H), 2.04–2.09 (m, 2H)
6–Cloro–N–(5–(tetrahidrofurano–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	213		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 307.04 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. – 5.84min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.46 (bs, 1H), 7.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.82–3.86 (m, 2H), 2.12–2.33 (m, 2H), 1.90–2.10 (m, 2H)
6–Cloro–N–(5–isopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	214		7%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 279.08 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.2% (Tiempo de Ret. – 6.17min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.71 (s, 1H), 7.42(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.06–3.15 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H),

N–(2–((1,3,4–Oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–il)–N–metilacetamida	215		5%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 274.06 $[M+H]^+$; pureza por LC 93.8% (Tiempo de Ret. – 3.90min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 + D_2O): δ 8.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)
5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,2,4–oxadiazol–3–carboxilato de etilo	216		55%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 309.11 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.5% (Tiempo de Ret. – 4.34min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.88 (bs 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.5, 8.4Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

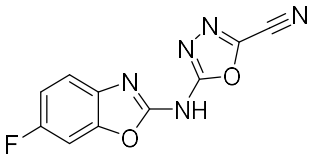
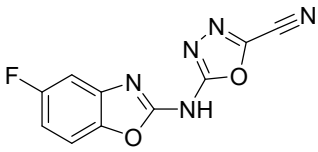
Ruta sintética 32

5–((6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbonitrilo (Ejemplo 217)



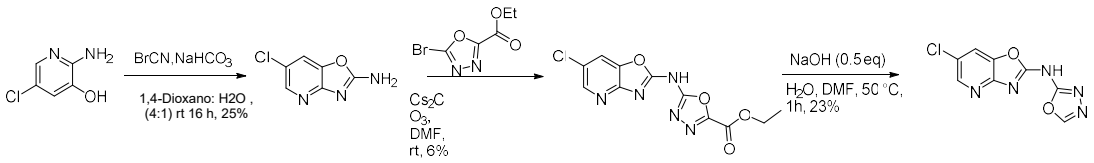
A una solución de 5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida (120mg, 0.43mmol) en THF (5.0mL) se le añadieron Et_3N (0.2mL, 1.08mmol), TFFA (0.2 mL, 0.860mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6h. TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se vertió en EtOAc (50mL) y se lavó con H_2O (25mLx3) y salmuera (50mL). Los orgánicos se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El bruto se purificó por purificación HPLC prep para dar 5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbonitrilo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 4 mg (3.5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4Hz, 1H); MS (ESI+) para CHNOS m/z 262.10 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a 5–((6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbonitrilo.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5–((6–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbonitrilo	218		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 246.06 $[M+H]^+$; pureza por LC 98.4% (Tiempo de Ret. – 5.82; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 12.94 (bs, 1H), 7.65–7.74 (m, 1H), 7.41–7.49 (m, 1H), 7.17–7.29 (m, 1H)
5–((5–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbonitrilo	219		7%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 246.06 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.5% (Tiempo de Ret. – 5.81; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 13.01 (bs, 1H), 7.60–7.70 (m, 1H), 7.23–7.32 (m, 1H), 7.10–7.19 (m, 1H)

Ruta sintética 33

6–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–b]piridin–2–amina (Ejemplo 220)



6–Clorooxazolo[4,5–b]piridin–2–amina

A una solución de 2–amino–5–cloropiridin–3–ol (1.0g, 6.94mmol) en dioxano: H_2O (7:3, 30mL) se le añadieron bicarbonato de sodio (2. 91g, 34.7mmol) y bromuro de cianógeno (1.47g, 13.8mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ac. saturada (100mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4), se

filtró y concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (25mL) y se secó al vacío para dar 6–clorooxazolo[4,5–b]piridin–2–amina como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 292mg (25%); MS (ESI–) para CHNOS m/z 168.19 $[M–H]^+$.

5–((6–clorooxazolo[4,5–b]piridin–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo

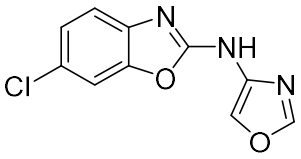
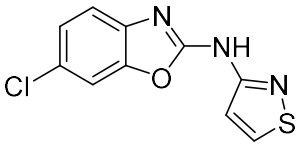
A una solución de 6–clorooxazolo[4,5–b]piridin–2–amina (500 mg, 2.95mmol) en DMF (5.0 mL) se le añadieron 5–bromo–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo (980mg, 4.43mmol) y Cs_2CO_3 (2.88g,8.87mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50mL) y se extrajo con EtOAc (50mLx3). Los orgánicos se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC prep para proporcionar 6–clorooxazolo[4,5–b]piridin–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 54mg (6%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 310.22 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.4% (Tiempo de Ret. – 3.73min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

6–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–b]piridin–2–amina

A una solución de etil 5–((6–clorooxazolo[4,5–b]piridin–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato (250mg, 0.80mmol) en DMF (1.0mL) se añadió solución de NaOH 1.0N acuosa (0.5mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1h. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10mL) y se extrajo con EtOAc (20mLx2). La fase acuosa se acidificó a pH 4-5 con HCl 1.0N y se extrajo con EtOAc (20mLx3). Los orgánicos se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se trituró con Et_2O (25mL) seguido por EtOH (10mL) para proporcionar 6–cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–b]piridin–2–amina como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 30mg (4%); MS (ESI+) para CHNOS m/z 237.95 $[M+H]^+$; pureza por LC 95.3% (Tiempo de Ret. – 2.90); NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 8.86 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.13 (bs, 1H).

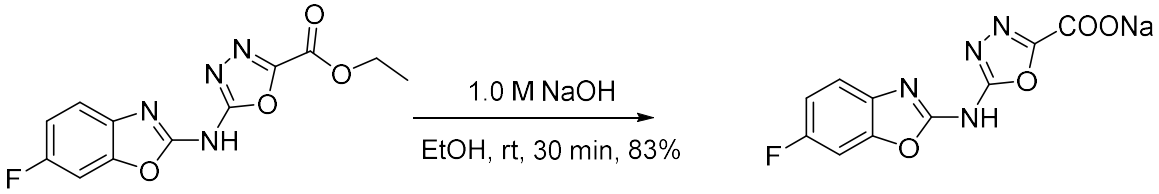
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a 5–((6–clorooxazolo[4,5–b]piridin–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS

6–Cloro–N–(oxazol–4–il)benzo[d]oxazol–2–amina	221		7%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 236.03 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.0% (Tiempo de Ret. – 4.45 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11.92 (bs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.22–7.30 (m, 2H)
6–Cloro–N–(isotiazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	222		3%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 252.01 $[M+H]^+$; pureza por LC 99.8% (Tiempo de Ret. – 6.00 min); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 11,90 (s, 1H), 9.07 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 d, J = 8.2 Hz, 1H),

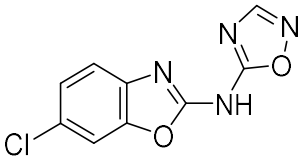
Ruta sintética 34

5–((6–fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de sodio (Ejemplo 223)



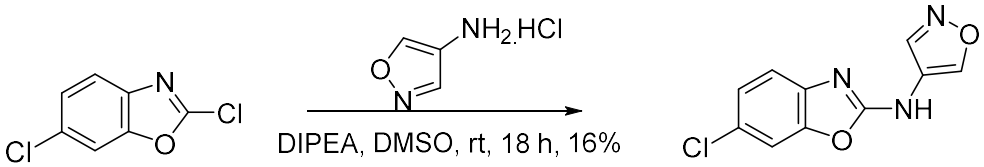
A una suspensión de 5–((6–fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo (50mg, 0.17mmol) en EtOH (2.0mL) se añadió solución de NaOH 1.0 M (0.2 mL, 0.17mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se trituró con Et_2O (5.0 mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 5–((6–fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de sodio como un sólido blanquecino . Rendimiento: 40 mg (83%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 7.08–7.21 (m, 2H), 6.79–6.88 (m, 1H). El compuesto se caracterizó adicionalmente por ^{13}C NMR.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a 5–((6–fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de sodio.

Nombre	Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos Espectrales 1H NMR & LCMS
5 6–Cloro–N–(1,2,4–oxadiazol–5–il)benzo[d]oxazol–2–amina	224		4%	MS (ESI+) para CHNOS *m/z* 237.00 $[M+H]^+$; pureza por LC 94% (Tiempo de Ret. – 7.18 ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6 a 372.6 K): δ 7.49 (s, 1H), 7.34–7.39 (m, 1H), 7.10–7.22 (m, 2H)

Ruta sintética 35

6–Cloro–N–(isoxazol–4–il)benzo[d]oxazol–2–amina (Ejemplo 225)



A una solución de 2,6–diclorobenzo[d]oxazol (250 mg, 1.3mmol) en DMSO (2.5mL) se le añadieron clorhidrato de isoxazol–4–amina (160 mg, 1.30mmol) y DIPEA (1.0mL, 3.30mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a tempertura ambiente durante 18h. TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se vertió en agua helada (50mL) y se extrajo con EtOAc (25mLx3). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2x50mL), se secaron con (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. El bruto se trituró con EtOH (3.0mL) para dar 6–cloro–N–(isoxazol–4–il)benzo[d]oxazol–2–amina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 51 mg (16%). MS (ESI–) para CHNOS m/z 233.94 $[M–H]^–$; pureza por LC 96.5% (Tiempo de Ret. – 5.65; (^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6): δ 10.84 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

Actividad biológica

DeterminaciónEC_{50}:

Neisseria gonorrhoeae que crece activamente en placas de agar GC (basado en; Spence y otros. (2008): Curr. Protoc. Microbiol. 8:4A.1.1–4A.1.26) se recolectan y se transfieren a caldo GC (basado en; Spence y otros (2008): Curr. Protoc. Microbiol. 8:4A.1.1–4A.1.26) para generar un

stock líquido. Se permite que este cultivo se establezca y crezca hasta la mitad de la fase logarítmica (a 37°C/CO_2al 5%), finalmente este cultivo se diluye (~ 10^5 células/ml) para generar un inóculo semilla para establecer ensayos de caldo basados en placa. Los valores de EC_{50} se determinaron analizando el crecimiento (lectura de absorbancia a 600 nm, después de 20 horas a 37°C/CO_2al 5%) de Neisseria gonorrhoeae a través de una serie de dilución de 10 puntos del compuesto de prueba. El valor de EC_{50} se determina a partir de los datos transformados para identificar la concentración de compuesto que da una respuesta del 50% con respecto a las muestras de control (sin compuesto).

La determinación deEC_{50} para Staphylococcus aureus y Enterococcus Spp. siguieron un procedimiento similar pero se realizaron usando caldo Isosensitest (Oxoid) con incubaciones a 37°C en aire atmosférico. Se realizaron lecturas de absorbancia finales durante la última fase de crecimiento exponencial.

Ejemplo A: Actividad antibacteriana de amplio espectro

Una lista de compuestos preferidos de fórmula general (I) junto con su concentración de IC_{50} frente a un panel de bacterias se resume en la Tabla 1 (más abajo).

Ejemplo	Nombre	Staphylococcus aureus	Entercoccus faecalis	Enterococcus faecium
60	*N*–(5–(Trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	B	C	B
67	*N*–(1,3,4–Oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	C	B	C
80	6–Cloro–N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	C	C	B
105	N–(5–Ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	C	C	C
117	N–(5–Metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	C	B	B

159	*N*–(6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	A	A	A
165	*N*–(5–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	B	B	B
170	*N*–(6–(Trifluorometil)–1H–imidazo[4,5–c]piridin–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	B	B	B

En la tabla anterior, los símbolos usados para indicar los valores IC_{50} son:

$IC_{50} \leq 1$ μM = C

$IC_{50} \leq 10$ μM = B

$IC_{50} \leq 100$ μM = A

Ejemplo B: Actividad contra *Neisseria gonorrhoeae*

Todos los ejemplos ejemplificados muestran valores de IC_{50} (Concentración inhibitoria) frente a Neisseria gonorrhoeae igual o inferior, a 200 μM.

Ejemplo	NOMBRE	*Neisseria gonorrhoeae*
1	*N*–Ciclopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
2	N–Metil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
3	*N*–Etil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
4	*N*–Isopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
5	*N*–Fenil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
6	*N*–(Tiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
7	*N*–(4–Metiltiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D

8	2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxilato de etilo	D
9	*N*–(3–Fluorofenil)–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
10	*N*–(3–Clorofenil)–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
11	*N*–(Isoxazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
12	*N*–(1–Metil–1H–1,2,3–triazol–4–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	C
13	*N*–(4–(*terc*–butil)tiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	C
14	*N*–(1,3,4–Tiadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
15	2–(Benzo[d]oxazol–2–ilamino)–N–ciclopropiltiazol–4–carboxamida	D
16	*N*–Ciclopropil–2–((5–metilbenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
17	2–((5–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–N–ciclopropiltiazol–4–carboxamida	D
18	*N*–Ciclopropil–2–((5–fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
19	N–Ciclopropil–2–((6–fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
20	2–((6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–*N*–ciclopropiltiazol–4–carboxamida	E
21	2–((5–(Trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
22	N–(5–Metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
23	*N*–(1,2,4–Tiadiazol–5–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D

24	*N*–Ciclopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)oxazol–4–carboxamida	D
25	*N*–Ciclopropil–5–metil–2–((5–(trifluorometil)benzo[*d*]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
26	*N*–Ciclopropil–2–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	E
27	*N*–(5–Morfolinotiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
28	*N*–(5–(Piperidin–1–il)tiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
30	*N*–Ciclopropil–5–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	B
31	*N*–(3–Metil–1,2,4–oxadiazol–5–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
32	*N*–(5–(4–Metilpiperazin–1–il)tiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
33	2–((6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
34	2–((6–Cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
35	*N*–(5–(4–Metilpiperazin–1–il)tiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
36	2–((7–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
37	*N*–Ciclopropil–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–5–carboxamida	C
38	N–(1–Metil–1H–pirazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	C
39	7–Cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
40	4,6–Dicloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
41	N–(4–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–	D

	(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	
42	6–Cloro–N–(5–metilisoxazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
43	6–Cloro–N–(4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
44	2–((5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–5–carboxilato de metilo	E
45	4,6–Dicloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
46	6–Cloro–N–(isoxazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
47	6–Cloro–5–fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
48	5,6–diFluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
49	*Clorhidrato de N*–(5–(Piperazin–1–il)tiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
50	5–Cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
51	N–(5–Ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	D
52	5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	D
53	*N*–(5–Metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	C
54	6–Fluoro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
55	5–((1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	D
56	5–((5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	D
57	7–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
58	N–(5–Metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	C
59	N–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[5,4–c]piridin–	D

	2–amina	
60	N–(5–(triFluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	E
61	5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	E
62	4–Fluoro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
63	6–Fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
64	7–Cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	C
65	5–((6–cloro–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de etilo	E
66	5–Fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
67	*N*–(1,3,4–Oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
68	N–(5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	D
69	N–(1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	D
70	N–(5–(morfolinometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
71	N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
72	N–(5–(piperidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
73	N–(5–((2–metilpirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
74	N–(5–((3,3–di fluoropirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
75	*N*–(5–((3–Metoxipirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D

76	1–((5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metil)pirrolidina–3–carbonitrilo	C
77	6–Cloro–N–(5–(pPirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
78	*N*–(5–((3–metilpirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
79	*N*–(5–((3–Fluoropirrolidin–1–il)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
80	6–Cloro–N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
81	6–Cloro–N–(5–((dimetilamino)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
82	N–(5–((Dimetilamino)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
83	5–Metil–N–(6–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	D
84	2–((5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)–1H–benzo[d]imidazol–5–carboxilato de metilo	C
85	N–(5–Cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	D
86	5–Metil–N–(5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–tiadiazol–2–amina	D
87	N–(4–Fluoro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	D
88	5–Metil–N–(1–metil–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	D
89	5–Metil–N–(1–metil–6–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	D
90	N–(1,4–dimetil–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–amina	C
91	*N*–(6–Cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–	B

	amina	
92	N–(6–cloro–1–metil–1H–benzo[d]imidazol–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–amina	B
93	N–(5–((metilamino)metil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	C
94	*N*–Metil–N–((5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metil)acetamida	C
95	Clorhidrato de piperazin–1–il(2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–il)metanona	D
96	Ácido 2–((5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxílico	C
97	2–((5–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–N–(2–(dimetilamino)etil)tiazol–4–carboxamida	D
98	*N*–(2–fluoropiridin–4–il)–2–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	E
99	2–((5–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
100	*N*–(4–Clorotiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
101	2–((6–(Trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)tiazol–4–carboxamida	D
102	5–((6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	B
103	N–(5–Ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
104	N–(5–Metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
105	N–(5–Ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
106	N–(5–Metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	C
108	N–(5–Isopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D

109	6–Cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
110	5–(Trifluorometil)–N–(5–(trifluorometil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	B
111	N–(5–Metil–1,3,4–tiadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
112	N–(5–Metiloxazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
113	N–(4,5–dimetiloxazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
114	N–(1,3,4–Oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
115	6–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
116	N–(4H–1,2,4–Triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
117	N–(5–Metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
118	N–(5–Metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)–4–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	C
119	4–Cloro–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
120	4–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
121	7–Cloro–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
122	6–Cloro–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	C
123	4,6–Dicloro–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
124	4–Fluoro–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
125	6–cloro–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–	E

	(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	
126	(S)–N–(5–(1–Metilpirrolidin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
127	(R)–N–(5–(1–metilpirrolidin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
128	N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
129	4,6–di Cloro–N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
130	4–Cloro–N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	C
131	7–Cloro–N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
132	6–Cloro–N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
133	(5–((4,6–Diclorobenzo[*d*]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)(pirrolidin–1–il)metanona	D
134	(5–((4–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)(pirrolidin–1–il)metanona	C
135	5–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
136	*N*–(5–((dimetilamino)metil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
137	6–Cloro–N–(5–(pirrolidin–1–ilmetil)–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
138	6–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
139	6–Cloro–N–(5–isopropil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
140	6–Cloro–N–(1–metil–1H–imidazol–4–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
141	6–Cloro–4–metil–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–	D

	il)benzo[d]oxazol–2–amina	
142	6–Cloro–N–(4–(2–metoxietil)–5–Metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
143	N–(4,5–dimetil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
144	6–Cloro–1–metil–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–amina	B
145	Clorhidrato de N–(5–(Piperidin–4–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	B
146	Clorhidrato de (S)–N–(5–(Pirrolidin–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
147	Clorhidrato de N–(5–(Piperazin–1–ilmetil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2– amina	B
148	4–(5–((5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–il)piperazina–1–carboxilato de terc–butilo	B
149	5–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	E
150	6–Cloro–N–(4H–1,2,4–triazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
151	6–Cloro–N–(1,3,4–tiadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
152	5,6–Dicloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
153	6–Cloro–N–(5–metil–4H–1,2,4–triazol–3–il)–5–(trifluorometil)–1H–benzo[d]imidazol–2–amina	C
154	4–metil–N–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridina–2–amina	C
155	5–Metil–*N*–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)–4,5,6,7–tetrahidrooxazolo[5,4–c]piridin–2–amina	D
156	5–Metil–N–(5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–il)–4,5,6,7–tetrahidrooxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	D
157	*N*–(5–Metil–1H–imidazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	B
158	N–(Benzo[d]oxazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–	E

	amina	
159	N–(6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	B
160	N–(5–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	B
161	N–(Oxazolo[4,5–c]piridin–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	B
162	N–(Benzo[d]oxazol–2–il)–5–Clorobenzo[d]oxazol–2–amina	E
163	N–(Benzo[d]oxazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	E
164	N–(5–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	E
165	N–(5–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	D
166	N–(1H–Benzo[d]imidazol–2–il)–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	D
167	N–(1H–Benzo[d]imidazol–2–il)–5–(trifluorometil)benzo[d]oxazol–2–amina	D
168	N–(5–Cloro–1H–benzo[d]imidazol–2–il)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	D
169	N–(benzo[d]oxazol–2–il)–N–metil–6–(trifluorometil)oxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	B
170	N–(6–(trifluorometil)–1H–imidazo[4,5–c]piridin–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
171	N–(Benzo[d]oxazol–2–il)–4–metiloxazolo[4,5–c]piridin–2–amina	D
172	6–Cloro–N–(5–Metilisoxazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
173	5–Cloro–N–(tiazol–4–il)benzo[d]oxazol–2–amina	C
174	5–Fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina	E
175	6–Cloro–N–(5–ciclopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
176	6–Cloro–4–fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
177	2–((1,3,4–Oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–ol	C

178	2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–carboxilato de metilo	D
179	6–Bromo–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
180	6–Ciclopropil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
181	(2–((1,3,4–Oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–il)metanol	C
182	Ácido 4–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)oxazol–2–carboxílico	B
183	N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(pirrolidin–1–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
184	N–(1,3,4–Oxadiazol–2–il)–6–(piperidin–1–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
185	6–Morfolino–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	C
186	6–Nitro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	C
187	5–Cloro–6–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
188	6–Cloro–5–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
189	6–Cloro–4–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
190	5–Cloro–6–metoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
191	5–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina	E
192	Ácido 2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–carboxílico	C
193	6–(2–metoxietoxi)–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
194	6–Cloro–N–(5–etinil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
195	N^2–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2,6–diamina	C
196	6–Isopropoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	B

197	5–Fluoro–6–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
198	6–Cloro–N–(5–(pirrolidin–1–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	C
199	6–Cloro–N–(5–(tetrahidrofurano–3–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
200	5–((6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	B
201	5–((6–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	B
202	5–((5–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida	A
203	6–Fluoro–5–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
204	6–cloro–5–metoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
205	6–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina	D
206	5–Fluoro–6–metoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
207	6–Fluoro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)–5–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina	E
208	6–Metoxi–5–metil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
209	6–Fluoro–5–metoxi–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
210	N–(1,3,4–Oxadiazol–2–il)–6–(trifluorometoxi)benzo[d]oxazol–2–amina	E
211	6–Isopropil–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
212	1–(2–((1,3,4–oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–il)pirrolidin–2–ona	B

213	6–Cloro–N–(5–(tetrahidrofurano–2–il)–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
214	6–Cloro–N–(5–isopropil–1,3,4–oxadiazol–2–il)benzo[d]oxazol–2–amina	E
215	N–(2–((1,3,4–Oxadiazol–2–il)amino)benzo[d]oxazol–6–il)–N–metilacetamida	B
216	5–((6–clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,2,4–oxadiazol–3–carboxilato de etilo	D
217	5–((6–Clorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbonitrilo	E
218	5–((6–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbonitrilo	D
219	5–((5–Fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carbonitrilo	D
220	6–Cloro–N–(1,3,4–oxadiazol–2–il)oxazolo[4,5–b]piridin–2–amina	C
221	6–Cloro–N–(oxazol–4–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
222	6–Cloro–N–(isotiazol–3–il)benzo[d]oxazol–2–amina	D
223	5–((6–fluorobenzo[d]oxazol–2–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxilato de sodio	B
224	5 6–Cloro–N–(1,2,4–oxadiazol–5–il)benzo[d]oxazol–2–amina	B
225	6–Cloro–N–(isoxazol–4–il)benzo[d]oxazol–2–amina	B

En la tabla anterior, los símbolos usados para indicar los valores IC_{50} son:

$IC_{50} \leq 200$ μM = A

$IC_{50} \leq 100$ μM = B

$IC_{50} \leq 10$ μM = C

$IC_{50} \leq 1$ μM = D

$IC_{50} \leq 0.1$ μM = E

Equivalentes

La descripción anterior detalla actualmente las modalidades preferidas de la presente invención. Se espera que se produzcan numerosas modificaciones y variaciones en la práctica de los mismos para los expertos en la técnica al considerar estas descripciones. Se pretende que tales modificaciones y variaciones se abarquen dentro de las reivindicaciones anexas a este documento.

5