

**DERIVADOS DE 4-(4-(4,5-DIHIDROISOXAZOL-3-IL)TIAZOL-2-IL)PIPERIDINA
SULFOLAMINA Y SULFOXIMINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS COMO
FUNGICIDAS PARA LA PROTECCIÓN DE CULTIVOS**

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN:

La presente invención se refiere a nuevas sulfiliminas o sulfoximinas que contienen compuestos heterocíclicos y sus sales, combinaciones, composiciones y método de uso agroquímicamente activos de los compuestos para controlar o prevenir hongos fitopatógenos. La presente invención también se refiere a la preparación y a productos intermedios útiles en la preparación de las nuevas sulfiliminas o sulfoximinas que contienen compuestos heterocíclicos.

ANTECEDENTES:

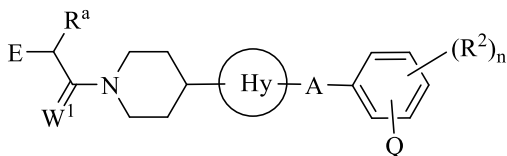
Se conoce del estado de la técnica, por ejemplo, a través de los documentos WO2008013925, WO2012020060, WO2016024434, WO2019048988 y WO2019048989 que ciertos compuestos heterocíclicos de oxazol-tiazol piperidina se pueden utilizar como agentes fitosanitarios fungicidas.

La eficacia de los compuestos heterocíclicos oxazol-tiazol piperidina descritos en la técnica anterior es satisfactoria, pero deja problemas por resolver, por ejemplo, relacionados con las características biológicas y ecológicas, la actividad fungicida, el espectro, la toxicidad, la selectividad, la tasa de aplicación, la formación de residuos y la aparición de resistencias. Siempre existe un gran interés en la agricultura por utilizar nuevos compuestos fungicidas que tengan ventajas sobre los compuestos fungicidas conocidos, al menos en algunos de estos problemas.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que las sulfiliminas o sulfoximinas que contienen compuestos heterocíclicos y sus composiciones de la presente invención tienen ventajas sobre la técnica anterior, por ejemplo, presentando una actividad fungicida mejorada. Otras ventajas pueden incluir métodos de aplicación más amplios, características biológicas y ecológicas mejoradas, compatibilidad mejorada con plantas útiles, también pueden tener el potencial de resolver algunos de los problemas anteriores y son adecuados para la protección de cultivos contra microorganismos fitopatógenos, particularmente hongos. Las sulfiliminas o sulfoximinas que contienen compuestos heterocíclicos se pueden usar en combinación con otros agentes pesticidas para mejorar la eficacia, especialmente contra hongos difíciles de controlar.

RESUMEN DE LA INVENCION:

La presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Fórmula (I),



Fórmula (I)

5 en el que, E, R^a, W¹, Hy, A, R², Q y n son como se definen en la descripción.

La presente invención se describirá a continuación detalladamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION:**DEFINICIONES:**

10 Las definiciones proporcionadas en este documento para la terminología utilizada son solo para fines ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la presente invención aquí divulgada.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene", "contiene", "que contiene", "caracterizado por" o cualquier otra variación de los mismos, están destinados a cubrir una inclusión no exclusiva, sujeto a cualquier limitación explícitamente indicada. Por ejemplo, una composición, mezcla, proceso o método que comprende una lista
15 de elementos no está necesariamente limitada únicamente a esos elementos, sino que puede incluir otros elementos no expresamente enumerados o inherentes a dicha composición, mezcla, proceso o método.

La frase de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, paso o ingrediente que no haya sido especificado. Si se encuentra en la reivindicación, esta quedaría cerrada a la inclusión de otros materiales diferentes a aquellos que han sido mencionados, excepto por las impurezas normalmente asociadas. Cuando
20 la frase "consistente en" aparece en una cláusula del cuerpo de una reivindicación, en lugar de seguir inmediatamente el preámbulo, limita solo el elemento establecido en esa cláusula. Otros elementos no están excluidos de la reivindicación en su conjunto.

La frase de transición "que consiste esencialmente en" se usa para definir una composición o método que incluye materiales, pasos, características, componentes o elementos, además de los descritos literalmente,
25 siempre que estos materiales, pasos, características, componentes o elementos adicionales no afecten

materialmente a las características básicas y novedosas de la invención reivindicada. El término “que consiste esencialmente en” ocupa un término medio entre “que comprende” y “que consiste en”.

Además, a menos que se indique expresamente lo contrario, “o” se refiere a un “o” inclusivo y no a un “o” exclusivo. Por ejemplo, una de las siguientes condiciones satisface una condición A "o" B: A es verdadera (o está presente) y B es falsa (o no está presente), A es falsa (o no está presente) y B es verdadera (o presente), y ambos A y B son verdaderos (o presentes).

Además, los artículos indefinidos "un" y "una" que preceden a un elemento o componente de la presente invención pretenden ser no restrictivos con respecto al número de casos (es decir, ocurrencias) del elemento o componente. Por lo tanto, "un" y "una" debe leerse como si incluyera uno o al menos uno, y la forma de palabra singular del elemento o componente también incluye el plural, a menos que el número sea obviamente un singular.

Como se menciona en esta descripción, el término "plaga de invertebrados" incluye artrópodos, gastrópodos, nematodos y helmintos de importancia económica como plagas. El término “artrópodo” incluye insectos, ácaros, arañas, escorpiones, ciempiés, milpiés, chinches y sínfilos. El término “gasterópodo” incluye caracoles, babosas y otros *Stylommatophora*. El término “nematodo” se refiere a un organismo vivo del *Phylum Nematoda*. El término “helmintos” incluye gusanos redondos, lombrices cardíacas, nematodos fitófagos (*Nematoda*), alubias (*Tematoda*), acanthocephala y tenias (*Cestoda*).

En el contexto de esta descripción, "control de plagas de invertebrados" significa inhibición del desarrollo de plagas de invertebrados (incluida la mortalidad, reducción de la alimentación, y / o interrupción de apareamiento), y las expresiones relacionadas que se definen de manera análoga.

El término “agronómico” se refiere a la producción de cultivos de campo tales como alimentos y fibra, e incluye el crecimiento de maíz, soja y otras legumbres, arroz, cereales (por ejemplo, trigo, avena, cebada, centeno, arroz, maíz), hortalizas de hoja (por ejemplo, lechuga, repollo y otros cultivos de col), hortalizas de fruto (por ejemplo, tomates, pimiento, berenjena, crucíferas y cucurbitáceas), patatas, batatas dulces, uvas, algodón, árboles frutales (por ejemplo, frutas de pomo, hueso y cítricos), frutas pequeñas (bayas, cerezas) y otros cultivos especiales (por ejemplo, canola, girasol, aceitunas).

El término "no agronómico" se refiere a otras aplicaciones que no sean cultivos de campo, como cultivos hortícolas (por ejemplo, plantas de invernadero, vivero u ornamentales que no se cultivan en el campo), residenciales, agrícolas, comerciales y de estructuras industriales, césped (por ejemplo, granja de césped, pasto, campo de golf, césped, campo deportivo, etc.), productos de madera, productos almacenados,

agrosilvicultura y gestión de la vegetación, salud pública (es decir, humana) y salud animal (por ejemplo, animales domesticados, como mascotas, ganado y aves de corral, y animales no domesticados como la vida silvestre).

- Las aplicaciones no agronómicas incluyen la protección de un animal de una plaga de parásitos invertebrados mediante la administración de una cantidad parasiticida eficaz (es decir, biológicamente eficaz) de un compuesto de la presente invención, generalmente en forma de una composición formulada para uso veterinario, para que el animal esté protegido. Como se refiere en la presente divulgación y en las reivindicaciones, el término "parasiticida" se refiere a efectos observables en una plaga de parásitos invertebrados que brindan protección a un animal contra la plaga. Los efectos parasiticidas generalmente se relacionan con una disminución de la ocurrencia de la actividad de la plaga parasitaria invertebrada objetivo. Tales efectos en la plaga incluyen necrosis, muerte, crecimiento retardado, movilidad disminuida o capacidad reducida a permanecer sobre o dentro del animal huésped, reducción de la alimentación e inhibición de la reproducción. Estos efectos en las plagas de parásitos invertebrados proporcionan control (incluida la prevención, reducción o eliminación) de la infestación o infección parasitaria del animal.
- Los compuestos de la presente divulgación pueden estar presentes en forma pura o como mezclas de diferentes formas isoméricas posibles, tales como estereoisómeros o isómeros constitucionales. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, isómeros quirales, atropisómeros, conformadores, rotámeros, tautómeros, isómeros ópticos, polimorfos e isómeros geométricos. Cualquier mezcla que se desee de estos isómeros está comprendida en el alcance de las reivindicaciones de la presente divulgación. Un experto en la materia podrá apreciar que un estereoisómero puede ser más activo y / o puede presentar efectos beneficiosos cuando se enriquece en relación con otro(s) isómero(s) o cuando se separa de otro(s) isómero(s). Además, el experto en la materia conoce procesos o métodos de tecnología para separar, enriquecer y / o preparar selectivamente dichos isómeros.

A continuación se ilustra el significado de varios términos utilizados en la descripción.

- El término "alquilo", usado o solo en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "haloalquilo" o -N(alquilo) o alquilcarbonilalquil o alquilsulfonilamino incluye alquilo C_1 a C_{24} de cadena lineal o ramificada, preferiblemente alquilo C_1 a C_{15} , más preferiblemente alquilo C_1 a C_{10} , aun más preferiblemente alquilo C_1 a C_6 . Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-

dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2,2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil y 1-etil-2-metilpropil o los diferentes isómeros. Si el alquilo está al final de un sustituyente compuesto, como, por ejemplo, en alquilocicloalquilo, la parte del compuesto sustituyente al inicio, por ejemplo, el cicloalquilo, pueden estar mono o polisustituidos de manera idéntica o diferente y de forma independiente por el alquilo. Lo mismo se aplica también a los sustituyentes compuestos en los que otros radicales, por ejemplo, alqueno, alquino, hidroxilo, halógeno, carbonilo, carbonilo y similares, están al final.

El término “alqueno”, usado o solo en palabras compuestas incluye alquenos C_2 a C_{24} de cadena lineal o ramificada, preferiblemente alquenos C_2 a C_{15} , más preferiblemente alquenos C_2 a C_{10} , aun más preferiblemente alquenos C_2 a C_6 . Los ejemplos representativos de alquenos incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etilo-1-propenilo, 1-etilo-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etilo-1-butenilo, 1-etilo-2-butenilo, 1-etilo-3-butenilo, 2-etilo-1-butenilo, 2-etilo-2-butenilo, 2-etilo-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etilo-1-metil-2-propenilo, 1-etilo-2-metil-1-propenilo y 1-etilo-2-metil-2-propenilo y los diferentes isómeros. “Alqueno” también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo. Esta definición también se aplica a un alqueno como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalqueno y similares, a menos que se defina específicamente en otra parte.

Ejemplos de alquinos incluyen, entre otros, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metilo-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metilo-2-butinilo, 1-metilo-3-butinilo, 2-metilo-3-butinilo, 3-metilo-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metilo-2-pentinilo, 1-metilo-3-pentinilo, 1-metilo-4-pentinilo, 2-metilo-3-pentinilo, 2-metilo-4-pentinilo, 3-metilo-1-pentinilo, 3-metilo-4-pentinilo, 4-metilo-1-pentinilo, 4-metilo-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-

dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metilo-2-propinilo y los diferentes isómeros. Esta definición también se aplica a alquinilo como parte de un compuesto sustituyente, por ejemplo, haloalquinilo, etc., a menos que se defina específicamente en otra parte. El término “alquinilo” también puede incluir fracciones compuestas de enlaces triples múltiples, tales como 2,5-hexadiinilo.

El término “cicloalquilo” significa alquilo cerrado para formar un anillo. Los ejemplos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición también se aplica a cicloalquilo como parte de un compuesto sustituyente, por ejemplo, cicloalquilalquil, etc., a menos que se defina específicamente en otra parte.

10 El término “cicloalquenilo” significa alquenilo cerrado para formar un anillo que incluye grupos hidrocarbilo parcialmente insaturados, monocíclicos. Los ejemplos de ciclopropenilo incluyen, entre otros, ciclopropenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Esta definición también se aplica a cicloalquenilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, cicloalquenilalquilo, etc., a menos que se defina específicamente en otra parte.

15 El término “cicloalquinilo” significa alquinilo cerrado para formar un anillo que incluye grupos monocíclicos, parcialmente insaturados. Los ejemplos incluyen, entre otros, ciclopropinilo, ciclopentinilo y ciclohexenilo. Esta definición también se aplica a cicloalquinilo como parte de un compuesto sustituyente, por ejemplo, cicloalquinilalquilo, etc., a menos que se defina específicamente en otra parte.

20 El término “cicloalcoxi”, “cicloalqueniloxi” y similares se definen análogamente. Los ejemplos de cicloalcoxi incluyen, entre otros, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi. Esta definición también se aplica a cicloalcoxi como parte de un compuesto sustituyente, por ejemplo, cicloalcoxi alquilo, etc., a menos que se defina específicamente en otra parte.

25 Los ejemplos de “haloalquilo” incluyen, entre otros, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-dicloro-2,2,2-trifluoroetilo, y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo. Esta definición también se aplica a haloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalquilaminoalquilo, etc., a menos que esté específicamente definido en otra parte.

Los términos “haloalqueno” y “haloalquino” están definidos análogamente excepto que, en lugar de grupos alquilo, se encuentran presentes grupos alqueno y alquino como parte del sustituyente.

El término “haloalcoxi” significa grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de estos grupos pueden estar sustituidos por átomos de halógeno, como se especifica anteriormente. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, clorometoxi, bromometoxi, 5 diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi. Esta definición también se aplica a haloalcoxi como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalcoxialquilo, etc., a menos 10 que esté específicamente definido en otra parte.

El término “haloalquiltio” quiere decir grupos alquiltio de cadena lineal o ramificada en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de estos grupos pueden estar sustituidos por átomos de halógeno, como se especifica anteriormente. Los ejemplos de haloalquiltio incluyen, entre otros, clorometiltio, bromometiltio, 15 diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoroetiltio y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio. Esta definición también se aplica a haloalquiltio como parte de un sustituto compuesto, por ejemplo, haloalquiltioalquilo, etc., a menos 20 que esté específicamente definido en otra parte.

Los ejemplos de “haloalquilsulfínico” incluyen, entre otros $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})$. Los ejemplos de “haloalquilsulfónico” incluyen, entre otros $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2$.

El término “hidroxi” significa $-\text{OH}$, el término “amino” significa $-\text{NRR}$, en el que R puede ser H o cualquier posible sustituyente, como alquilo. El término “carbonilo” significa $-\text{C}(\text{O})-$, el término “carboniloxi” 25 significa $-\text{OC}(\text{O})-$, el término “sulfínico” significa $\text{S}(\text{O})$, y el término “sulfónico” significa $\text{S}(\text{O})_2$.

El término “alcoxi” usado solo o en palabras compuestas incluyen alcoxi C_1 a C_{24} , preferiblemente alcoxi C_1 a C_{15} , más preferiblemente alcoxi C_1 a C_{10} , y aun más preferiblemente alcoxi C_1 a C_6 . Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1- 30 dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-

metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etilo-1-metilpropoxi y 1-etilo-2-metilpropoxi y los diferentes isómeros. Esta definición también se aplica a alcoxi como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalcoxi, alquilalcoxi, etc., a menos que esté

5 específicamente definido en otra parte.

El término “alcoxialquilo” significa la sustitución de alcoxi en alquilo. Los ejemplos de "alcoxialquilo" incluyen, entre otros, CH_3OCH_2 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$.

El término “alcoxialcoxi” significa la sustitución de alcoxi en alcoxi.

- 10 El término “alquiltio” incluye fracciones de alquiltio ramificados o de cadena lineal, tales como metiltio, etiltio, propiltio, 1-metiletiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimetiletiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-
- 15 dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etilo-1-metilpropiltio y 1-etilo-2-metilpropiltio y los diferentes isómeros.

Los términos “halocicloalquilo”, “halocicloalquenilo”, “alquilocicloalquilo”, “cicloalquiloalquilo”, “cicloalcoxialquil”, “alquilsulfinilalquilo”, “alquilsulfonilalquilo”, “haloalquilcarbonilo”, “cicloalquilcarbonilo”, “haloalcoxilalquilo”, y similares, están definidos análogamente a los ejemplos

20 anteriores.

El término “alquiltioalquilo” significa la sustitución de alquiltio en alquilo. Los ejemplos de "alquiltioalquilo" incluyen, entre otros, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$. El término "alquiltioalcoxi" indica la sustitución de alquiltio en alcoxi. El término “cicloalquilalquilamino” indica la sustitución de cicloalquilo en alquilamino.

- 25 Los términos “alcoxialcoxialquilo”, “alquilaminoalquilo”, “dialquilaminoalquilo”, “cicloalquilaminoalquilo”, “cicloalquilaminocarbonilo” y similares, están definidos análogamente a “alquiltioalquilo” o cicloalquilalquilamino”.

El término “alcoxicarbonilo” es un grupo alcoxi unido a un esqueleto a través de un grupo carbonilo (-CO-). Esta definición también se aplica a alcoxicarbonilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, cicloalquilalcoxicarbonilo y similares, a menos que esté específicamente definido en otra parte.

El término “alcoxicarbonilalquilamino” significa la sustitución de alcoxicarbonilo en alquilamino. El término “alquilcarbonilalquiloamino” significa la sustitución de alquil carbonilo en alquilamino. Los términos alquiltioalcoxicarbonilo, cicloalquiloalquiloaminoalquilo y similares están definidos análogamente.

Los ejemplos de “alquilsulfinilo” incluyen, entre otros, metilsulfinilo; etilsulfinilo; propilsulfinilo, 1-metiletilsulfinilo, butilsulfinilo, 1-metilpropilsulfinilo, 2-metilpropilsulfinilo, 1,1-dimetiletilsulfinilo, pentilsulfinilo, 1-metilbutilsulfinilo, 2-metilbutilsulfinilo, 3-metilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-etilpropilsulfinilo, hexylsulfinilo, 1,1-dimetilpropilsulfinilo, 1,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-metilpentilsulfinilo, 2-metilpentilsulfinilo, 3-metilpentilsulfinilo, 4-metilpentilsulfinilo, 1,1-dimetilbutilsulfinilo, 1,2-dimetilbutilsulfinilo, 1,3-dimetilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilbutilsulfinilo, 2,3-dimetilbutilsulfinilo, 3,3-dimetilbutilsulfinilo, 1-etilbutilsulfinilo, 2-etilbutilsulfinilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfinilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfinilo, 1-etil-1-metilpropilsulfinilo y 1-etil-2-metilpropilsulfinilo y los diferentes isómeros. El término “arilsulfinilo” incluye Ar-S(O), en los que Ar puede ser cualquier carbociclo o heterociclo. Esta definición también se aplica a alquilsulfinilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalquilsulfinilo etc., a menos que esté específicamente definido en otra parte.

Los ejemplos de “alquilsulfonilo” incluyen, entre otros, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo, 1,1-dimetiletilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etilo-1-metilpropilsulfonilo, 1-etilo-2-metilpropilsulfonilo y los diferentes isómeros. El término “arilsulfonilo” incluye Ar-S(=O)₂, en los que Ar puede ser cualquier carbociclo o heterociclo. Esta definición también se aplica a alquilsulfonilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, alquilsulfonilalquilo, etc., a menos que esté definido en otra parte.

Los términos “alquilamino”, “dialquilamino” y similares están definidos de manera análoga a los ejemplos anteriores.

El término “carbociclo o carbocíclico” incluye “sistema de anillo carbocíclico aromático” y sistema de anillo carbocíclico no aromático, o compuestos de anillo (espiro, fusionado, puente, no fusionado) policíclicos o bicíclicos en el que el anillo puede ser aromático o no aromático (donde el término aromático indica que se cumple la regla de Hueckel y no aromático indica que la regla de Hueckel no se cumple).

El término "heterociclo" o "heterocíclico" incluye "heterociclo aromático" o "sistema de anillos heteroarilo" y “sistema de anillo heterocíclico no aromático” o compuestos de anillo (espiro, fusionado, puente, no fusionado) policíclicos o bicíclicos en el que el anillo puede ser aromático o no aromático, y en el que el anillo de heterociclo comprende al menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, S(O)₀₋₂, y/o el miembro del anillo C del heterociclo puede ser sustituido por C(=O), C(=S), C(=CR*R*) y C=NR*, * indica números enteros.

El término "heterociclo no aromático" o "heterocíclico no aromático" significa heterociclo saturado o parcialmente insaturado de tres a quince miembros, preferiblemente de tres a doce miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre: heterociclos mono, bi o tricíclicos que contienen, además de los miembros del anillo de carbono, de uno a tres átomos de nitrógeno y / o un átomo de oxígeno o azufre o uno o dos átomos de oxígeno y / o azufre; si el anillo contiene más de un átomo de oxígeno, no son directamente adyacentes. Los ejemplos, entre otros, son oxetanilo, oxiranilo, aziridinilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotieno, 3-tetrahidrotieno, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-triazolidin-1-ilo, 1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-1-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 2,3-dihidrofur-2-ilo, 2,3-dihidrofur-3-ilo, 2,4-dihidrofur-2-ilo, 2,4-dihidrofur-3-ilo, 2,3-dihidrotieno-2-ilo, 2,3-dihidrotieno-3-ilo, 2,4-dihidrotieno-2-ilo, 2,4-dihidrotieno-3-ilo, pirrolinilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolina-3-ilo, 3-isoxazolina-3-ilo, 4-isoxazolina-3-ilo, 2-isoxazolina-4-ilo, 3-isoxazolina-4-ilo, 4-isoxazolina-4-ilo, 2-isoxazolina-5-ilo, 3-isoxazolina-5-ilo, 4-isoxazolina-5-ilo, 2-isotiazolina-3-ilo, 3-isotiazolina-3-ilo, 4-isotiazolina-3-ilo, 2-isotiazolina-4-ilo, 3-isotiazolina-4-ilo, 4-isotiazolina-4-ilo, 2-isotiazolina-5-ilo, 3-isotiazolina-5-ilo, 4-isotiazolina-5-ilo, 2,3-dihidropirazol-1-ilo, 2,3-dihidropirazol-2-ilo, 2,3-dihidropirazol-3-ilo, 2,3-

- dihidropirazol-4-ilo, 2,3-dihidropirazol-5-ilo, 3,4-dihidropirazol-1-ilo, 3,4-dihidropirazol-3-ilo, 3,4-dihidropirazol-4-ilo, 3,4-dihidropirazol-5-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilo, 4,5-dihidropirazol-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-4-ilo, 4,5-dihidropirazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, piperidinail, 2-piperidinail, 3-piperidinail, 4-piperidinail, pirazynilo, morfolinilo, tiomorphlinilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 2-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotienoilo, 3-hexahidropiridazinilo, 4-hexahidropiridazinilo, 2-hexahidropirimidinilo, 4-hexahidropirimidinilo, 5-hexahidropirimidinilo, 2-piperazinilo, 1,3,5-hexahidrotiazin-2-ilo, 1,2,4-hexahidrotiazin-3-ilo, cicloserinas, 2,3,4,5-tetrahidro[1H]azepin-1- o -2- o -3- o -4- o -5- o -6- o -7- ilo, 3,4,5,6-tetrahidro[2H]azepin-2- o -3- o -4- o -5- o -6- o -7-ilo, 2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepin-1- o -2- o -3- o -4- o -5- o -6- o -7- ilo, 2,3,6,7-tetrahidro[1H]azepin-1- o -2- o -3- o -4- o -5- o -6- o -7- ilo, hexahidroazepin-1- o -2- o -3- o -4- ilo, tetra- y hexahidrooxepinilo como 2,3,4,5-tetrahidro[1 H]oxepin-2- o -3- o -4- o -5- o -6- o -7- ilo, 2,3,4,7-tetrahidro[1H]oxepin-2- o -3- o -4- o -5- o -6- o -7- ilo, 2,3,6,7-tetrahidro[1H]oxepin-2- o -3- o -4- o -5- o -6- o -7- ilo, hexahidroazepin-1- o -2- o -3- o -4- ilo, tetra- y hexahidro-1,3-diazepinilo, tetra- y hexahidro-1,4-diazepinilo, tetra- y hexahidro-1,3-oxazepinilo, tetra- y hexahidro-1,4-oxazepinilo, tetra- y hexahidro-1,3-dioxepinilo, tetra- y hexahidro-1,4-dioxepinilo. Esta definición también se aplica al heterociclilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, heterociclilalquilo, etc., a menos que se defina específicamente en otra parte.
- El término "heteroarilo" o "heterocíclico aromático" significa un sistema de anillos monocíclicos totalmente insaturados de 5 o 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre; si el anillo contiene más de un átomo de oxígeno, no son directamente adyacentes; un heteroarilo de 5 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre u oxígeno; un grupo heteroarilo de 5 miembros que, además de los átomos de carbono, puede contener de uno a cuatro átomos de nitrógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre u oxígeno como miembros del anillo. Los ejemplos, entre otros, son furilo, tienilo, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo; un heteroarilo de 5 miembros con enlaces de nitrógeno que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno, o un heteroarilo de 5 miembros con enlaces de nitrógeno benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno: grupos heteroarilo de 5 miembros que, además de los átomos de carbono, pueden contener de uno a cuatro átomos de nitrógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno como miembros del anillo y en los que dos miembros del anillo de carbono adyacentes o un miembro del anillo de nitrógeno y uno de carbono

adyacente pueden estar puenteados por un grupo buta-1,3-dieno-1,4-diilo, en el que uno o dos átomos de carbono pueden ser reemplazados por átomos de nitrógeno, donde estos anillos están unidos al esqueleto a través de uno de los miembros del anillo de nitrógeno. Los ejemplos, entre otros, son 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo y 1,3,4-triazol-1-ilo.

- 5 Un heteroarilo de 6 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno: grupos heteroarilo de 6 miembros que, además de los átomos de carbono, pueden contener, respectivamente, de uno a tres y de uno a cuatro átomos de nitrógeno como miembros del anillo. Los ejemplos, entre otros, son 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo y 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo; un heteroarilo de 5 miembros
- 10 benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o azufre: los ejemplos, entre otros, son indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-4-ilo, benzimidazol-5-ilo, indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, indazol-7-ilo, indazol-2-ilo, 1-benzofurano-2-ilo, 1-benzofurano-3-ilo, 1-benzofurano-4-ilo, 1-benzofurano-5-ilo, 1-benzofurano-6-ilo, 1-benzofurano-7-ilo, 1-benzotiofeno-2-ilo, 1-benzotiofeno-3-ilo, 1-benzotiofeno-4-ilo, 1-benzotiofeno-5-ilo,
- 15 1-benzotiofeno-6-ilo, 1-benzotiofeno-7-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 1,3-benzotiazol-7-ilo, 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo y 1,3-benzoxazol-7-ilo; un heteroarilo de 6 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno. Los ejemplos, entre otros, son quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo,
- 20 quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo y isoquinolin-8-ilo.

- El término "trialquilsililo" incluye 3 radicales alquilo de cadena lineal y / o ramificada unidos y unidos a través de un átomo de silicio, tales como trimetilsililo, trietilsililo y t-butil-dimetilsililo. "Halotrialquilsililo" indica que al menos uno de los tres radicales alquilo está parcial o totalmente
- 25 sustituido con átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. El término "alcoxitrialquilsililo" indica que al menos uno de los tres radicales alquilo está sustituido con uno o más radicales alcoxi que pueden ser iguales o diferentes. El término "trialquilsililoxi" denota un resto trialquilsililo unido a través del oxígeno.

- Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen, entre otros, $C(=O)CH_3$, $C(=O)CH_2CH_2CH_3$ y
- 30 $C(=O)CH(CH_3)_2$. Los ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen, entre otros, $CH_3OC(=O)$, $CH_3CH_2OC(=O)$, $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$, $(CH_3)_2CHOC(=O)$ y los diferentes isómeros butoxi o pentoxycarbonilo. Los ejemplos de "alquilaminocarbonilo" incluyen, entre otros, $CH_3NHC(=O)$, $CH_3CH_2NHC(=O)$,

- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHNHC}(=\text{O})$ y los diferentes isómeros butilamino o pentilaminocarbonilo. Los ejemplos de “dialquilaminocarbonilo” incluyen, entre otros, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{NC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{NC}(=\text{O})$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$. Los ejemplos de “alcoxialquilcarbonyl” incluyen, entre otros, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$. Los ejemplos de “alquiltioalquilcarbonilo” incluyen, entre otros, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$. El término haloalquilsulfonilaminocarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, alquiltioalcoxycarbonilo, alcoxycarboniloalquil amino y similares se definen de forma análoga.
- 5 Los ejemplos de “alquilaminoalquilcarbonilo” incluyen, entre otros, $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$.

El término "amida" significa $\text{A-R}'\text{C}=\text{ONR}''\text{-B}$, en el que R' y R'' indican sustituyentes y A y B indican cualquier grupo.

- 15 El término "tioamida" significa $\text{A-R}'\text{C}=\text{SNR}''\text{-B}$, en el que R' y R'' indican sustituyentes y A y B indican cualquier grupo.

- El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica con el prefijo “ $\text{C}_i\text{-C}_j$ ”, en el que i y j son números del 1 a 21. Por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilsulfonilo indica metilsulfonilo a través de propilsulfonilo; C_2 alcoxialquilo indica CH_3OCH_2 ; C_3 alcoxialquilo indica, por ejemplo, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$; y C_4 alcoxialquilo indica los diversos isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene un total de cuatro átomos de carbono, cuyos ejemplos incluyen $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$. En las citas anteriores, cuando un compuesto de la Fórmula I está compuesto por uno o más anillos heterocíclicos, todos los sustituyentes están unidos a estos anillos a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible mediante la sustitución de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno.
- 20
- 25

- Cuando un compuesto está sustituido con un sustituyente que lleva un subíndice que indica que el número de dichos sustituyentes puede exceder de 1, dichos sustituyentes (cuando exceden de 1) se seleccionan independientemente a partir del grupo de sustituyentes definidos. Además, cuando el subíndice m en $(\text{R})_m$ indica un número entero que va desde, por ejemplo, 0 a 4, entonces el número de sustituyentes puede seleccionarse de los números enteros entre 0 y 4 inclusive.
- 30

Cuando un grupo contiene un sustituyente que puede ser hidrógeno, entonces, cuando este sustituyente se toma como hidrógeno, se reconoce que dicho grupo no está sustituido.

Las realizaciones del presente documento y las diversas características y detalles ventajosos de las mismas se explican con referencia a las realizaciones no limitantes de la descripción. Se omiten las descripciones de componentes y técnicas de procesamiento bien conocidos para no oscurecer innecesariamente las realizaciones de este documento. Los ejemplos utilizados en el presente documento están destinados simplemente a facilitar la comprensión de las formas en las que se pueden practicar las realizaciones aquí presentadas y permitir además a los expertos en la técnica que las practiquen. Por consiguiente, los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de las presentes realizaciones.

- 10 La descripción de las realizaciones específicas revelará completamente la naturaleza general de las realizaciones en el presente documento que otras personas, al aplicar el conocimiento actual, pueden modificar y/o adaptar fácilmente tales realizaciones específicas para diversas aplicaciones sin apartarse del concepto genérico, y, por lo tanto, tales adaptaciones y modificaciones deben entenderse dentro del significado y rango de equivalencias de las realizaciones descritas. Debe entenderse que la fraseología o terminología empleada en este documento es para fines de descripción y no de limitación. Por lo tanto, aunque las realizaciones presentes hayan sido descritas en términos de realizaciones preferidas, los expertos en la materia reconocerán que estas pueden practicarse con modificaciones dentro del espíritu y alcance de las realizaciones tal como se describe en este documento.

- 20 Cualquier discusión sobre documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos y similares que se haya incluido en esta especificación tiene el único propósito de proporcionar un contexto para la invención. No debe asumirse que cualquiera de estos asuntos forma parte de la base de la técnica anterior, o como conocimientos generales comunes en el campo relevante para la invención, tal como podría existir en cualquier lugar anterior a la fecha de prioridad de esta solicitud.

- 25 Los valores numéricos mencionados en la descripción y las reivindicaciones, aunque puedan constituir una parte crítica de la presente invención, cualquier divergencia de tales valores numéricos estarán aun dentro del ámbito de la presente invención si tal divergencia sigue el mismo principio científico que el de la presente invención.

- 30 El compuesto inventivo de la presente invención puede, si es apropiado, estar presente como mezclas de diferentes formas isoméricas posibles, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo, E y Z, treo y eritro, y también isómeros ópticos, aunque, si fuera apropiado, también de tautómeros. Se describen y se

reivindican tanto los isómeros E y Z, como también los isómeros treo y eritro, y los isómeros ópticos, cualquier mezcla deseada de estos isómeros y las posibles formas tautoméricas.

El término "plaga" para el propósito de la presente invención incluye, entre otros, hongos, estramenopilos (oomicetos), bacterias, nematodos, ácaros, garrapatas, insectos y roedores.

- 5 El término "planta" se usa aquí para referirse a todas las plantas y poblaciones de plantas, tales como plantas deseadas y plantas silvestres no deseadas o plantas de cultivo (que incluyen plantas de cultivo naturales). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse mediante métodos convencionales de mejoramiento u optimización o mediante métodos de ingeniería genética y biotecnológica o combinaciones de estos métodos, incluidas las plantas transgénicas y los cultivares de plantas que son protegibles y no
10 protegibles por los derechos de los obtentores.

Para el propósito de la presente invención, el término "planta" incluye un organismo vivo del tipo ejemplificado por árboles, arbustos, hierbas, helechos y musgos, que generalmente crece en un lugar, absorbe agua y sustancias necesarias a través de sus raíces y sintetiza nutrientes en sus hojas mediante fotosíntesis.

- 15 Los ejemplos de "planta" para los fines de la presente invención incluyen, entre otros, cultivos agrícolas tales como trigo, centeno, cebada, triticale, avena o arroz; remolacha, por ejemplo, remolacha azucarera o remolacha forrajera; frutas y árboles frutales, como frutas de pomos, hueso o frutas blandas, por ejemplo, manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas, fresas, frambuesas, moras o grosellas; plantas leguminosas, como lentejas, guisantes, alfalfa o soja; plantas oleaginosas, tales como colza, mostaza,
20 aceitunas, girasoles, coco, granos de cacao, plantas de aceite de ricino, palmas de aceite, nueces molidas o soja; cucurbitáceas, tales como calabazas, pepino o melones; plantas de fibra, como algodón, lino, cáñamo o yute; cítricos y árboles de cítricos, como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; cualquier planta hortícola, vegetales, tales como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, papas, cucurbitáceas o pimentón; plantas lauráceas, como aguacates, canela o alcanfor; cucurbitáceas; plantas
25 oleaginosas; plantas de energía y materias primas, como cereales, maíz, soja, otras plantas leguminosas, colza, caña de azúcar o palma aceitera; tabaco; nueces; café; té; cacao; plátanos; pimientos; vides (uvas de mesa y vides de uvas de zumo); lúpulo; césped; estevia; plantas de caucho natural o plantas ornamentales y forestales, como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o árboles de hoja perenne, por ejemplo, coníferas; y en el material de propagación de plantas, como las semillas, y el material de cultivo de estas plantas.
- 30 Preferiblemente, para el propósito de la presente invención, planta incluye, entre otras, cereales, maíz, arroz, soja y otras leguminosas, frutas y árboles frutales, uvas, nueces y árboles de nueces, cítricos y árboles de

cítricos, plantas hortícolas, cucurbitáceas, plantas oleaginosas, tabaco, café, té, cacao, remolacha azucarera, caña de azúcar, algodón, papa, tomate, cebolla, pimiento y vegetales, plantas ornamentales, cualquier planta florícola y otras plantas para uso de humanos y animales.

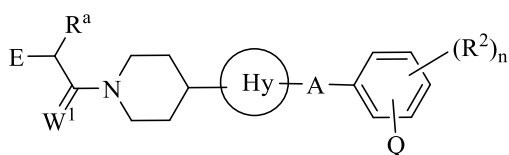
El término "partes de plantas" se entiende que significa todas las partes y órganos de las plantas por encima y por debajo de la tierra. Para el propósito de la presente invención, el término partes de plantas incluye, pero no se limita a esquejes, hojas, ramitas, tubérculos, flores, semillas, ramas, raíces incluyendo raíces pivotantes, raíces laterales, pelos radicales, ápice de la raíz, raíz del casquillo, rizomas, injertos, brotes, frutos, cuerpos frutales, corteza, tallo, yemas, yemas auxiliares, meristemas, nudos y entrenudos.

El término "lugar" incluye el suelo, el entorno de las plantas o partes de las mismas y los equipos o herramientas utilizados antes, durante o después de la siembra/plantación de una planta o parte de la planta.

La aplicación de los compuestos de la presente invención o el compuesto de la presente invención en una composición que comprende opcionalmente al menos otro compuesto activo compatible a una planta o un material vegetal o lugar donde se encuentra incluye la aplicación mediante una técnica conocida por un experto en la materia que incluye, entre otros, pulverización, recubrimiento, inmersión, fumigación, impregnación, inyección y espolvoreo.

El término "aplicado" significa adherido a una planta o parte de una planta, ya sea física o químicamente, incluyendo impregnación.

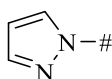
La presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I),



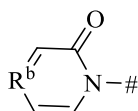
Fórmula (I)

en el que,

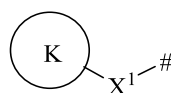
E se selecciona a partir del grupo que consiste en E-1 a E-3 y puede ser opcionalmente sustituido con uno o más R¹;



E-1



E-2



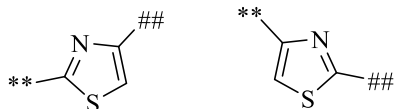
E-3

;

en el que,

indica el punto de unión;

Hy se selecciona del grupo que consiste en Hy-1 y Hy-2;



Hy-1

Hy-2

5 ** indica el punto de unión a piperidina;

indica el punto de unión a A;

K representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^a se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₄alquil;

R^b se selecciona a partir de átomos seleccionados de C o N;

10 R¹ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfonilo, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ haloalquenil, C₂-C₆ haloalquinil y C₃-C₆ cicloalquil;

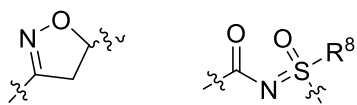
15 dos R¹ junto con los átomos a los que están unidos, o junto con otros átomos seleccionados a partir del grupo que consiste en C, N, O, S y que opcionalmente incluye de 1 a 3 miembros de anillo seleccionados a partir del grupo que consiste en C(=O), C(=S), S(O)_m y Si(R')₂ pueden formar un anillo de cinco a seis miembros, que por su parte pueden ser sustituidos por uno o más groups seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₃ haloalquil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alquiltio;

20 X¹ se selecciona a partir del grupo que consiste en -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR³;

R³ se selecciona a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxil, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, y C₃-C₆ cicloalquil;

W¹ es O o S;

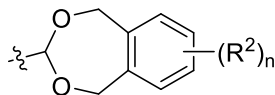
A se selecciona a partir del grupo que consiste en A¹ y A²;

A¹A²

25

en el que, R⁸ representa un grupo alquilo C₁-C₆; o

A y un anillo de fenilo contiguo es un fragmento A³,

A³ ;

R² se selecciona a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₁-C₆ haloalquil, C₂-C₆ haloalqueno, C₂-C₆ haloalquino, C₃-C₆ cicloalquil, C₃-C₆ halocicloalquil, C₁-C₆ alquilsulfinilo, y C₁-C₆ alquilsulfonilo;

n es un número entero seleccionado entre 0 y 3;

Q se selecciona a partir de -S(=O)₀₋₁(R⁵)(=NR⁴) o -N=S(=O)₀₋₁(R⁶)(R⁷);

R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, hidroxilo, C₁-C₄ alquilo y C₃-C₆ cicloalquil, C₃-C₆ cicloalquil-C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alquilcarbonilo y C₁-C₄ haloalquil carbonilo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en C₁-C₄ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₃-C₆ cicloalquil, C₃-C₆ cicloalquil-C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquil, y C₃-C₆ halocicloalquil; o

R⁷ es seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en C₁-C₄ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₃-C₆ cicloalquil, C₃-C₆ cicloalquil-C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquil, C₃-C₆ halocicloalquil y fenilo;

R⁴ o R⁵ con el átomo C contiguo al átomo C sustituido con Q pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en el que los átomos de C del anillo heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituidos por C(=O) o C(=S);

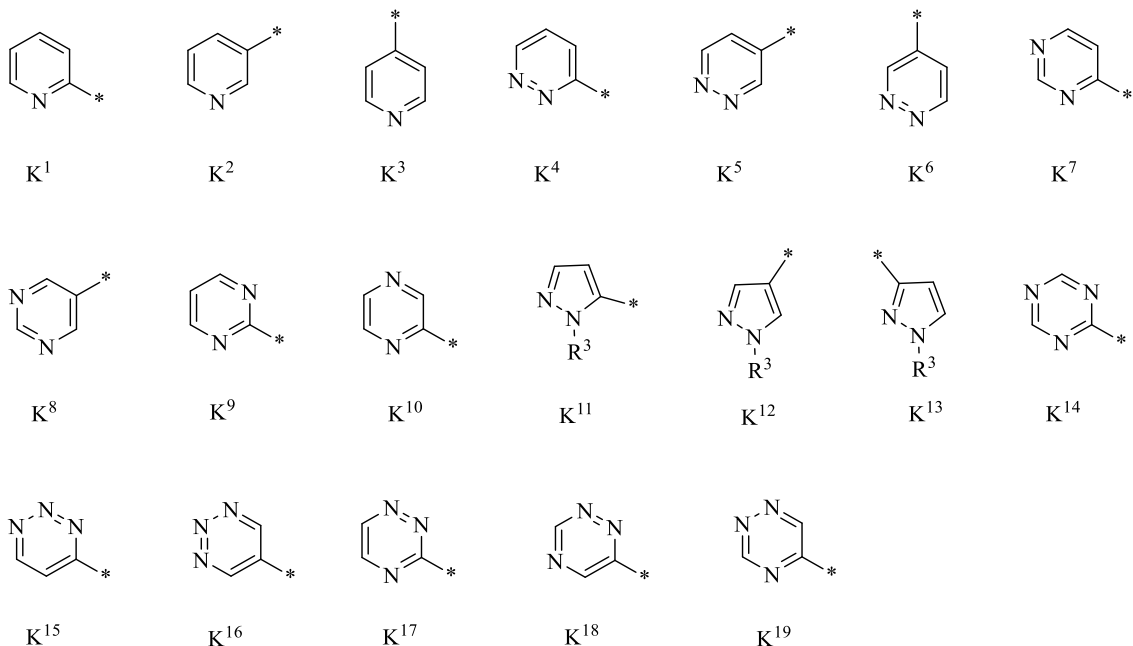
R⁶ y R⁷ junto con el átomo de S al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en el que los átomos de C del anillo heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituidos por C(=O) o C(=S); o

R⁵ o R⁶ o R⁷ con R² pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en el que los átomos de C del anillo heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituidos por C(=O) o C(=S); o

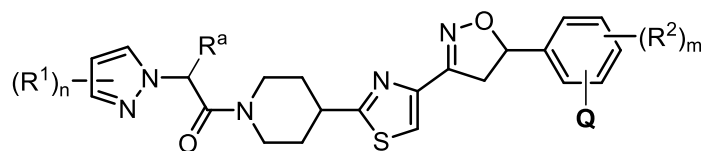
R⁶ o R⁷ con el átomo C contiguo al átomo C sustituido con Q pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en el que los átomos de C del anillo heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituidos por C(=O) o C(=S); en el que, dichos anillos heterocíclicos pueden ser opcionalmente sustituidos con el grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquil, C₁-C₄ haloalquil y C₃-C₆ halocicloalquil;

o las sales, complejos metálicos, N-óxidos, isómeros y polimorfos de los mismos.

En una realización, K se selecciona a partir del grupo que consiste en K¹ a K¹⁹:



En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o una sal de la misma,

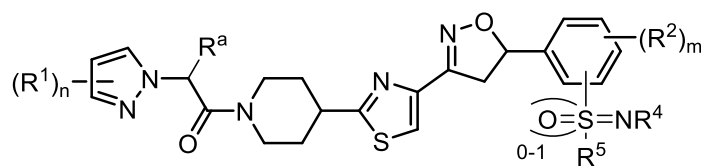


5

Fórmula (Ia)

en el que, los sustituyentes R^1 , Q , R^a y R^2 son como se definen anteriormente.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia-1) o una sal de la misma,

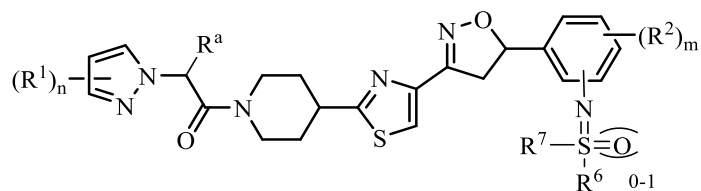


10

Fórmula (Ia-1)

en el que, los sustituyentes R^1 , R^2 , R^a , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente.

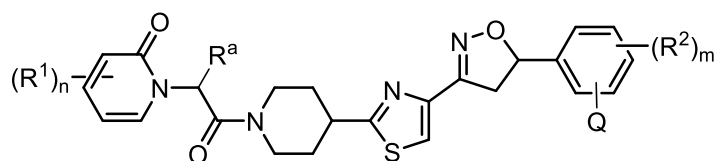
En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia-2) o una sal de la misma,



Fórmula (Ia-2)

5 en el que, los sustituyentes R^1 , R^2 , R^a , R^6 y R^7 son como se definen anteriormente.

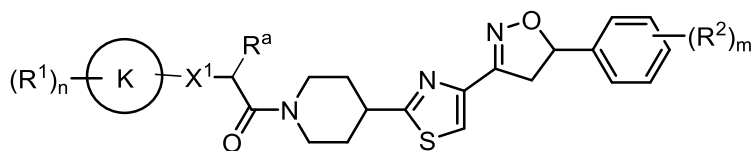
En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (Ib) o una sal de la misma,



Fórmula (Ib)

10 en el que, el sustituyente R^1 , R^2 , R^a y Q son como se definen anteriormente.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (Ic) o una sal de la misma,

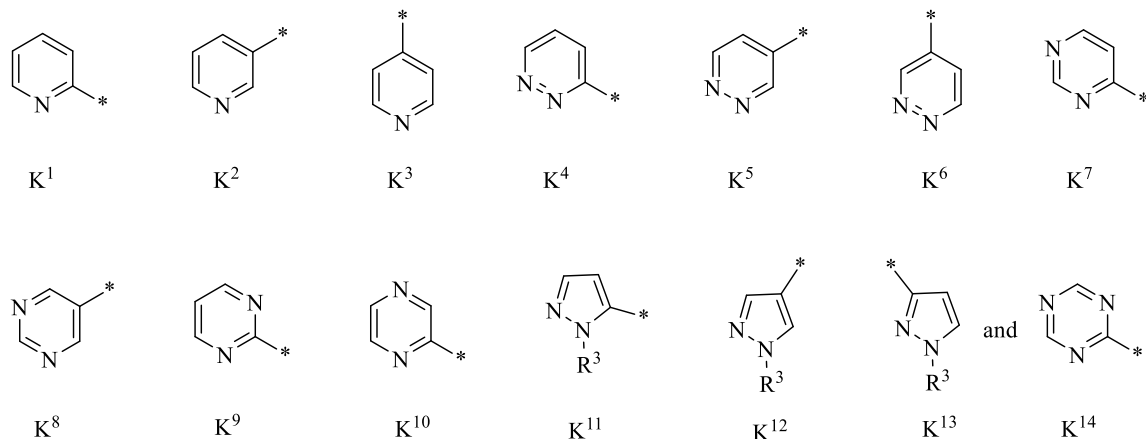


Fórmula (Ic)

15 en el que, los sustituyentes R^1 , R^2 , R^a y K son como se definen anteriormente.

En una realización preferida de la presente invención,

K se selecciona a partir del grupo que consiste en K^1 a K^{14} ;



En una realización más preferida, el compuesto de la Formula (I) se selecciona del 5-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 3-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(2H-indazol-2-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; 3-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; 5-bromo-1-(2-(4-(4-(5-(2-

((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo; ((3-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; dimetil((3-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona; ((3-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; 1-(4-(4-((5S)-5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;; 1-(4-(4-((5R)-5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;; 1-(4-(4-(5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(3-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(3-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(3-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; ((2-(3-(2-(1-(2-(1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 1-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; 3-bromo-5-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)piridina-2(1H)-ona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5S)-5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5R)-5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5R5S)-5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-

ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5R)-5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; N-((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)(metilo)(oxo)-l6-sulfaneilideno)cianamida; (Z)-N-((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; N-((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(oxo)-l6-sulfaneilideno)cianamida; (E)-N-((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; (Z)-N-((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; (E)-N-((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; (3-cloro-2-((R)-3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-((S)-3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; 1-(4-(4-((5S)-5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; 1-(4-(4-((5R)-5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; 1-(4-(4-(5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; 1-(4-(4-((5S)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; 1-(4-(4-((5R)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; 1-(4-(4-(5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; 1-(2-(4-(4-((5S)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 1-(2-(4-(4-((5R)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-

benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 1-(2-(4-(4-(5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5S)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5R)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 1-(2-(4-(4-((5S)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 1-(2-(4-(4-((5R)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 1-(2-(4-(4-(5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 2-((R)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(propan-2-ilsulfonimidilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)pirazina-2(1H)-ona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; rac-N-((Z)-(3-cloro-2-((R)-3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; rac-N-((E)-(3-cloro-2-((R)-3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; 2-((S)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; N-((E)-((6R)-6-((SR)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-5-clorociclohexa-2,4-dien-1-ilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; 2-((5R)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)propanoilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; 2-((5S)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)propanoilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-

((R)-3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;; (3-cloro-2-((S)-3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(etilimino)(metilo)-l6-sulfanona; (Z)-N-((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(isopropilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; imino(metilo)(2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; (Z)-N-((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(isopropilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; 1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxido-1l6-thietan-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; dimetil((2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)imino)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-

- ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona; etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-(difluorometil)-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 2-(3-(2-(1-(2-(3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(S-metilsulfonimidoilo)benzonitrilo; 2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(S-metilsulfonimidoilo)benzonitrilo; 2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(S-metilsulfonimidoilo)benzonitrilo; 1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona; 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; 1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)etano-1-ona; 1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-

ilo)-2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)etano-1-ona; 2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1*l*6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona; metilo(2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(metilimino)-
 5 l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(etilimino)(metilo)-l6-sulfanona; (etilimino)(metilo)(2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-
 10 (trifluorometil)fenilo)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(etilimino)(metilo)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-
 15 (trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-
 20 clorofenil)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(metilo)-
 l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-
 25 ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-
 ilo)fenilo)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
 30 ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-
 ilo)fenilo)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((2-metoxipiridina-3-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dietil-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dietil-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dietil-l6-sulfanona; dietil((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dietil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dietil-l6-sulfanona; dietil((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona; dietil((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona; dietil((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-(difluorometil)-6-(N,S-dimetilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 3-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-(difluorometil)-6-(N,S-dimetilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; (Z)-N-((3-cloro-2-

(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; (E)-N-((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((5-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(etilimino)(metilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)dietil-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dietil-l6-sulfanona; 5-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 2-(3-(2-(1-(2-(2,4-bis(difluorometil)-1H-pyrrol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(S-metilsulfonimidoilo)benzonitrilo; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((5-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(metilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-

dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; (3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(N,S-dimetilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(4-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(4-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(2-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-4-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-((etilo(isopropilo)(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(5-ciclopropilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

- ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; (2-(3-(2-(1-(2-(2H-indazol-2-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((isopropilo(oxo)(propilo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; 1-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((1-oxido-1l6-thietan-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)etano-1-ona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(5-ciclopropilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-((diisopropilo(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-

- ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-((3-cloropirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(metiltio)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona; 3-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((isopropilo(oxo)(fenilo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((isopropilo(oxo)(fenilo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((isopropilo(oxo)(fenilo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-ciclopropilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-

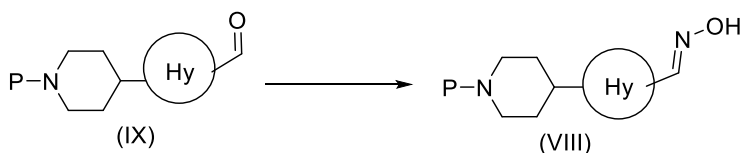
dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-
 ((diisopropilo(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-
 ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-
 ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropilo-l6-
 5 sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(2H-indazol-2-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-
 ilo)-3-clorofenil)imino)diisopropilo-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
 ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-
 fluorofenil)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(metilsulfonilo)pirazina-
 2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-
 10 sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((6-(trifluorometil)piridazina-3-ilo)tio)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-
 4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-
 1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-
 clorofenil)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-
 ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(etilo)(isopropilo)-
 15 l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-
 ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-
 (1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-
 ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-
 ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-
 20 sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-
 ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-
 metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-
 ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((2-(3-(4-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
 ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dietil-l6-
 25 sulfanona; ((2-(3-(4-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-
 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dietil-l6-sulfanona; dietil((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-(5-metilo-
 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-
 ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona; dietil((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-
 ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;
 30 dietil((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-
 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona; dietil((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-
 (trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-
 ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(2-(5-(2-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-
 dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-4-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona; ((3-

fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((6-metoxipirimidina-4-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(2H-indazol-2-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-l6-sulfanona; ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(2-(trifluorometil)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona; ((2-(3-(2-(1-(2-(1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona; 1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((etilo(isopropilo)(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona y ((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona.

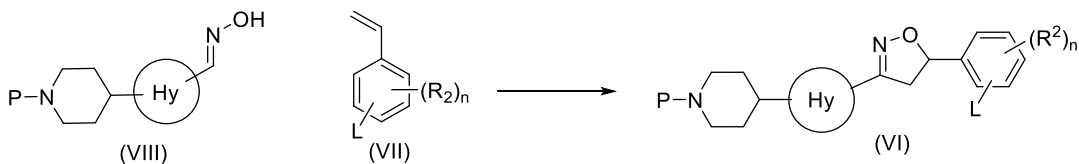
En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I), en el que el proceso comprende los siguientes pasos:

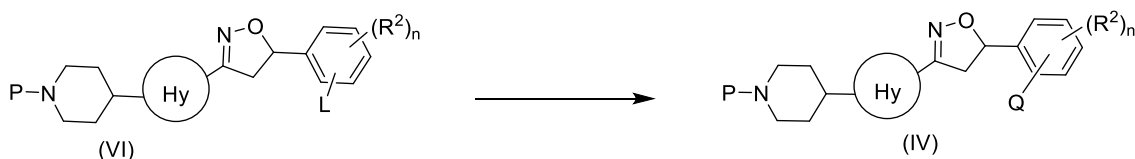
- 5 a) convertir un compuesto de la Fórmula (IX) en un compuesto de la Fórmula (VIII) según el Esquema de reacción como se representa a continuación:



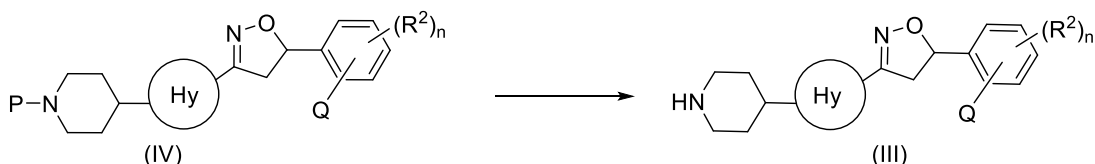
- 10 b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (VIII) con un compuesto de la Fórmula (VII) para obtener un compuesto de la Fórmula (VI) según el Esquema de reacción como se representa a continuación:



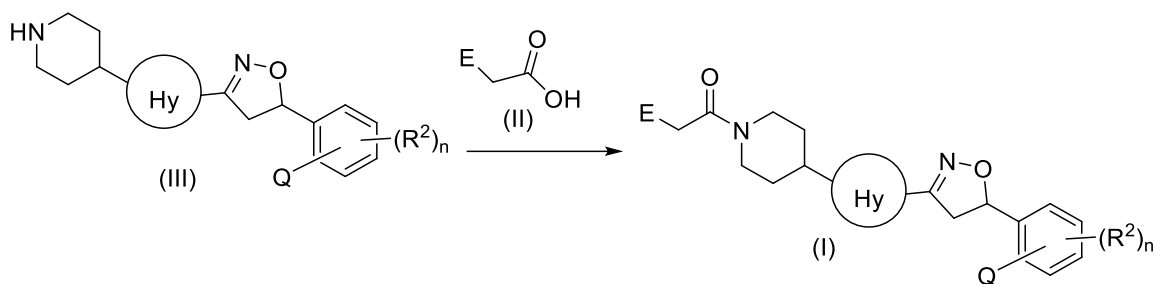
- c) convertir un compuesto de la Fórmula (VI) en un compuesto de la Fórmula (IV) según el Esquema de reacción como se representa a continuación:



- 15 d) convertir un compuesto de la Fórmula (IV) en un compuesto de la Fórmula (III) según el Esquema de reacción como se representa a continuación:

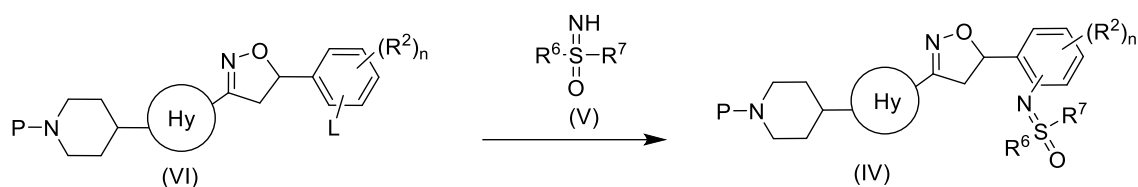


- 20 e) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (III) con un compuesto de la Fórmula (II) para obtener un compuesto de la Fórmula (I) según el Esquema de reacción como se representa a continuación:

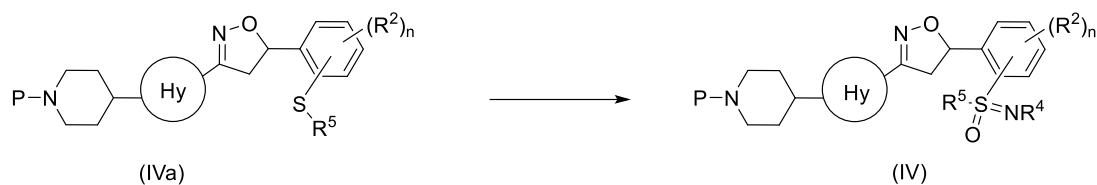
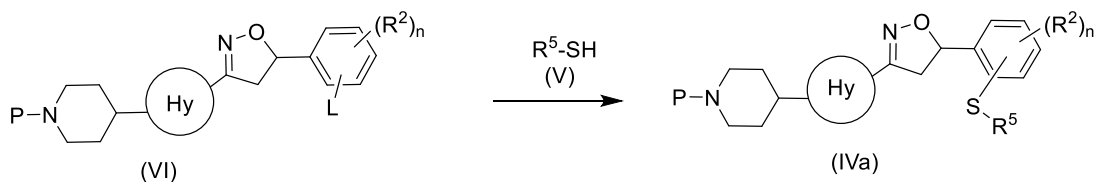


donde en los esquemas de reacción anteriores, P es un grupo protector, L es un grupo saliente y Q, E, Hy R^2 y n son como se definen anteriormente.

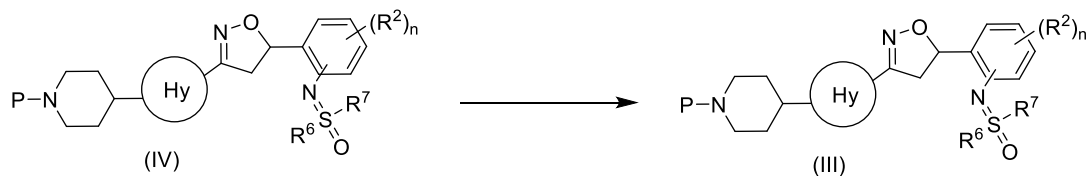
En una realización, el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (V) para
5 obtener el compuesto de fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción que se muestra a continuación:



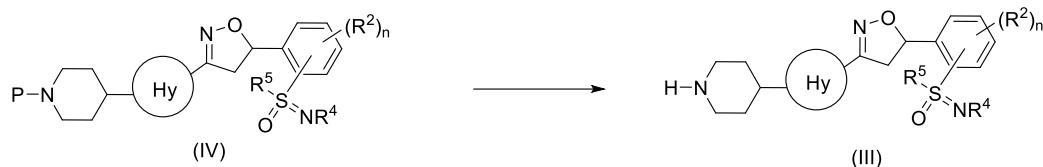
In another embodiment, compound of formula (VI) is reacted with compound of formula (V) to obtain compound of formula (IVa) followed by conversion of compound of formula (IVa) to (IV) according to the reaction scheme as depicted below:



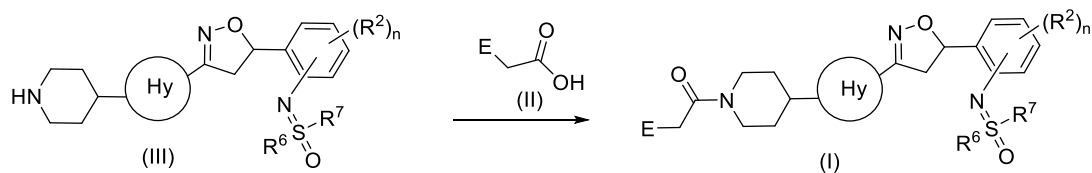
En una realización, el compuesto de fórmula (IV) se convierte en el compuesto de fórmula (III) según el esquema de reacción que se muestra a continuación:



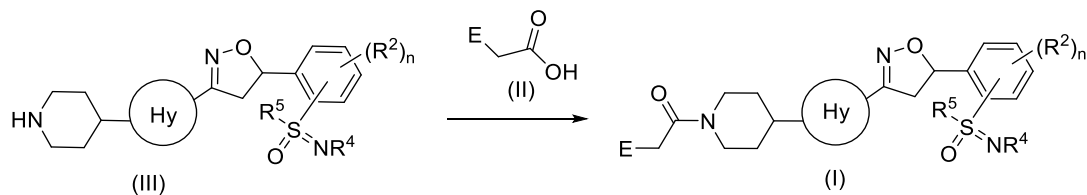
En otra realización, el compuesto de fórmula (IV) se convierte en el compuesto de fórmula (III) según el esquema de reacción que se muestra a continuación:



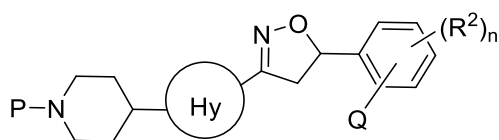
- 5 En una realización, el compuesto de fórmula (III) se convierte en el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (II) de acuerdo con el esquema de reacción que se muestra a continuación:



- 10 En otra realización, el compuesto de fórmula (III) se convierte en el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (II) de acuerdo con el esquema de reacción que se muestra a continuación:



En una realización, un compuesto de la Fórmula (T),



en el que,

P se selecciona a partir del grupo que consiste en halógeno y $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo,;

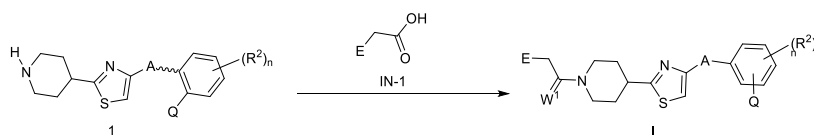
Hy, Q, R^2 and n según la Reivindicación 1.

- 5 Los compuestos de la Fórmula **I** se pueden preparar mediante uno o más de los siguientes métodos y variaciones, como se describe en los Esquemas 1-17.

Las definiciones de R^2 , A, E, Q, W^1 y n en los Esquemas siguientes son como se definen anteriormente en la descripción, a menos que se indique lo contrario.

Esquema 1

10



15

Como se muestra en el Esquema **1**, un compuesto de la Fórmula **I** implica el acoplamiento de un ácido de Fórmula **EN-1** con una amina de Fórmula **1** (o su sal ácida) en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-clorhidrato de etilcarbodiimida (EDC) Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-tetrametilouronio (HBTU), o 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]hexafluorofosfato de piridinio 3-óxido (HATU). Los reactivos soportados por polímeros útiles para este propósito incluyen ciclohexilcarbodiimida unida a polímero. Estas reacciones generalmente se pueden realizar a 0-40° C en un disolvente como diclorometano, acetonitrilo o dimetilformamida en presencia de una base como trietilamina o diisopropilamina.

20

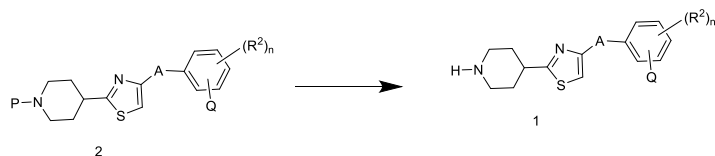
En el Paso siguiente, las amidas de la Fórmula **I**, en que W^1 es O, se puede convertir en tioamidas de la Fórmula **I**, en el que W^1 es S, utilizando una variedad de reactivos tantes estándar como el pentasulfuro de fósforo o 2, 4-bis (4-metoxifenilo)-1, 3-ditia-2, 4- difosfetano-2, 4-disulfuro (Reactivo de Lawesson).

Esquema 2:



Alternativamente, el compuesto de la Fórmula **I** se puede preparar mediante la conversión de “X” siguiendo los Esquemas 6, 7 y 8.

Esquema 3



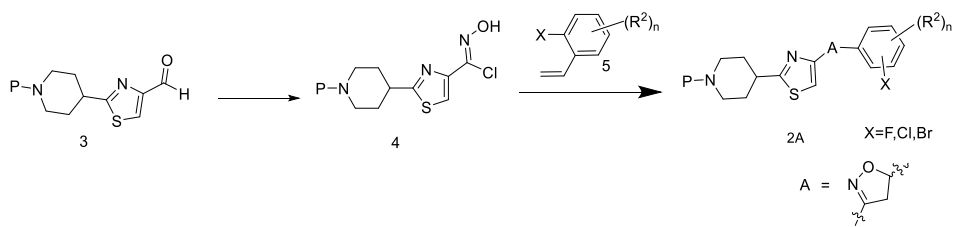
- 5 El compuesto de la Fórmula **1** se puede preparar a partir del compuesto amínico protegido de la Fórmula **2** en que P es un grupo protector de amina como se muestra en el Esquema 3.

El compuesto de la Fórmula **2** se puede convertir en el compuesto de la Fórmula **1** por métodos adecuados para eliminar los grupos protectores descritos en el material publicado (*Protective Groups in Organic Synthesis* (Grupos protectores en síntesis orgánica); Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts; Wiley-Interscience; Tercera edición; 1999; 494-653).

- 15 Por ejemplo, los grupos protectores terc-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo se pueden eliminar en un medio ácido (por ejemplo, con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético). Los grupos protectores de acetilo se pueden eliminar en condiciones básicas (por ejemplo, con carbonato de potasio o carbonato de cesio). Los grupos protectores bencílicos se pueden eliminar hidrogenolíticamente con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbón activado).

- Una vez completada la reacción, el compuesto de la Fórmula **1** se puede separar de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. Si es necesario, el compuesto se puede purificar mediante recristalización o cromatografía, o, si se desea, también se puede utilizar en el siguiente paso sin purificación previa. También es posible aislar el compuesto de la Fórmula **1** como sal, por ejemplo como sal de ácido clorhídrico o de ácido trifluoroacético.

Esquema 4



Un compuesto de la Fórmula 4 puede obtenerse por condensación de un aldehído de la Fórmula 3 con hidroxilamina y posterior cloración (ver, por ejemplo, los documentos WO05/0040159, WO08/013622 y *Synthesis*, 1987, 11, 998-1001).

- 5 En el proceso, el aldehído de la Fórmula 3 y la hidroxilamina reaccionan primero. La oxima correspondiente se clora posteriormente en presencia de un agente clorante adecuado. Los reactivos de cloración preferidos son N-clorosuccinimida, NaOCl, HClO y cloro. Después del Paso (a), la mezcla de reacción se puede trabajar con métodos habituales o convertirse directamente en el Paso (b).

- 10 El Paso (a) se puede realizar usando uno o más diluyentes preferiblemente con disolventes próticos, por ejemplo etanol, ya que de preferencia se usan disolventes. Después de la formación de la oxima correspondiente, la mezcla de reacción se diluye en el Paso (b) con otro disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, y luego se agrega hipoclorito de sodio acuoso. La cloración también puede realizarse con la ayuda de N-clorosuccinimida en N,N-dimetilformamida o acetato de etilo. El tratamiento se puede realizar mediante métodos habituales. Los compuestos se pueden usar en el siguiente paso sin purificación previa.

- 15 El alqueno de Fórmula 5 está disponible comercialmente o puede prepararse a partir de precursores disponibles comercialmente mediante métodos descritos en el material publicado, por ejemplo, a partir de cetonas o aldehídos por olefinación de Wittig o Horner-Wadsworth-Emmons: *Chem. Rev.* 1989, 89, 863-927 y olefinación de Julia: *Tetrahedron Lett.*, 1973, 14, 4833-4836; olefinación de Peterson: *J. Org. Chem.* 1968, 33, 780.

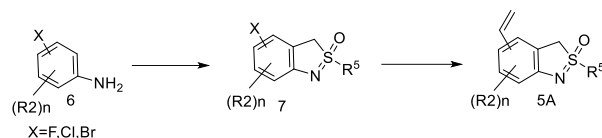
- 20 El compuesto de la Fórmula 2A (en el que A es isoxazolina) puede obtenerse a partir de un alqueno de la Fórmula 5 y el compuesto de la Fórmula 4 por una reacción de cicloadición (ver, por ejemplo, el documento WO08/013622 y *Synthesis*, 1987, 11, 998-1001).

- 25 El Paso (c) se puede realizar en presencia de una base adecuada. Las bases preferidas son las aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina), y carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de potasio o sodio), carbonatos y fosfatos hidrógenos.

El Paso (c) se puede realizar preferiblemente usando uno o más diluyentes. En la realización del proceso, los disolventes orgánicos inertes son las opciones preferidas, por ejemplo, tolueno y acetato de etilo. El agua también es un disolvente adecuado.

El tratamiento se puede realizar mediante métodos habituales. Si es necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización o cromatografía.

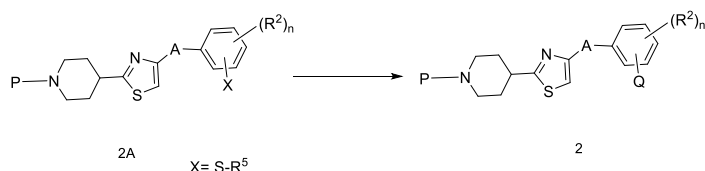
Esquema 5



- 5 Algunos estirenos de la Fórmula **5A** se pueden preparar siguiendo el procedimiento descrito en *Adv. Synth. Catal.*, 2016, 358, 1–6 (Bolm et al) (Esquema 5). El procedimiento típico implica la formación *in situ* de dimetilsulfilimas haciendo reaccionar la anilina de la Fórmula **6** con una mezcla de dimetilsulfóxido (DMSO) y pentóxido de fósforo. La posterior adición de hidróxido de sodio proporcionó bencil metil sulfuro, que en un azufre oxidativo intramolecular imidaciones con N-clorosuccinimida que dio
- 10 benzo[c]isotiazoles, que posteriormente se oxidaron con permanganato de potasio (KMnO₄) para dar el compuesto benzo[c]isotiazol 2-óxido de la Fórmula **7**.

Además, el compuesto de la Fórmula **7** puede convertirse en un estireno de la Fórmula **5A** tratándolo con vinilboronato o vinilboronato de pinacol. Se puede usar una variedad de bases, fuentes de paladio comunes y ligandos para la conversión y para obtener la selectividad.

15 Esquema 6



El proceso general para la preparación del compuesto de la Fórmula **2** implica la oxidación del sulfuro Fórmula **2A** en sulfóxido y su posterior transformación en sulfoximina.

- Para la conversión de un tioéter en un sulfóxido, existen muchos métodos disponibles (ver, por ejemplo: a)
- 20 M.H. Ali, W.C. Stevens, *Synthesis*, 1997, 764; b) I. Fernandez, N. Khiar, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3651). Particularmente adecuado para la preparación de compuestos de sulfóxido es el uso de ácido peryódico / cloruro de hierro (III). Para la transformación de sulfóxido en sulfoximina, el experto en la materia conoce diversas condiciones. Estos procedimientos proporcionan la síntesis de sulfoximina libre ($R^5 = H$) o

sustituida ($R^5 \neq H$). Las sulfoximinas libres ($R^2 = H$) se pueden funcionalizar aún más mediante varios métodos generales, incluidas las siguientes transformaciones específicas:

a) Alquilación (ver, por ejemplo: C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1922-1923);

5 b) Acilación (ver, por ejemplo: a) C. P. R. Hackenberger, G. Raabe, C. Bolm, *Chem Europ. J.*, 2004, 10, 2942-2952; b) C. Bolm, C. P. R. Hackenberger, O. Simic, M. Verrucci, D. Müller, F. Bienewald, *Synthesis* 2002, 7, 879-887; c) C. Bolm, G. Moll, J. D. Kahmann, *Chem.Europ.J.*, 2001, 7, 1118-1128);

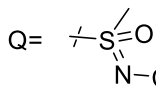
c) Arilación (ver, por ejemplo: a) C. Bolm, J. P. Hildebrand, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5731 -5734; b) C. Bolm, J. P. Hildebrand, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 169-175; c) C. Bolm, J. P. Hildebrand, J. Rudolph, *Synthesis*, 2000, 7, 911-913; d) Y.C. Gae, H. Okamura, C. Bolm, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 2346-2349);

d) Reacción con isocianatos / isotiocianatos (ver, por ejemplo: a) V. J. Bauer, W. J. Fanshawe, S. R. Safir, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 3440-3441; b) C. R. Johnson, M. Haake, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 6594-6598; c) S. Allenmark, L. Nielsen, W.H. Pirkle, *Acta Chem. Scand.*, Ser. B 1983, 325-328);

e) Reacción con cloruros de sulfonilo (ver, por ejemplo: a) D. J. Cram, J. Day, D. R. Rayner, D. M von Schriltz, D. J. Duchamp, D.C. Garwood. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 7369-7384), b) C. R. Johnson, H.G. Corkins, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4136-4140; c) D. Craig, N. J. Geach, C. J. Pearson, A. M. Z. Slawin, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron*, 1995, 51, 6071-6098);

20 f) Reacción con cloroformatos o anhídridos (ver, por ejemplo: a) D. J. Cram, J. Day, D. R. Rayner, D. M von Schriltz, D. J. Duchamp, D. C Garwood. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 7369-7384); b) S. G. Pyne, Z. Dong, B. W. Skelton, A. H. Allan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994, 6, 751-752; c) C. R. Johnson, H. G. Corkins, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4136-4140; d) Y. C. Gae, H. Okamura, C. Bolm, *J. Org. Chem.*, 2005, 2346-2349); y

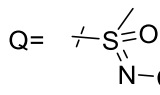
g) Sililación: (ver, por ejemplo: A. J. Pearson, S. L. Blystone, H. Nar, A. A. Pinkerton, B. A. Roden, J. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 134-144).



El compuesto de la Fórmula I, en el que
30 al. (*Org. Lett.* 2007, 9, 3809-3811) mediante iminación directa de un tioéter (intermedio **2A**) con cianamida por reacción con un agente halogenante, por ejemplo, N-bromo- o N-clorosuccinimida, hipoclorito de terc-

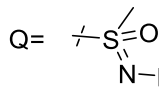
butilo o yodo en presencia de cianamida, y una base, por ejemplo, terc-butóxido de potasio o sodio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano (THF) o acetonitrilo. La reacción suele durar entre 1 y 72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas son entre 0° C y 50° C.

Alternativamente, la iminación se puede lograr como se describe en Bolm *et al.* (*Org. Lett.*, 2007, 9, 2951-2954), utilizando diacetato de yodofenil [PhI(OAc)₂] y cianamida en un disolvente orgánico, por ejemplo, acetonitrilo o tetrahidrofurano (THF). La reacción suele durar entre 1 a 72 horas. Además, la oxidación se puede lograr usando un ácido peroxycarboxílico como agente oxidante, por ejemplo, ácido metacloroperoxibenzoico (mCPBA), opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, metanol, diclorometano o cloroformo. La reacción suele durar entre 1 a 72 horas. Alternativamente, se pueden usar otros agentes oxidantes comunes para lograr esta transformación, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, hipoclorito de sodio, yodato de sodio, periodato de sodio, permanganato de potasio, tetróxido de rutenio, peroximonosulfato de potasio (oxona) o dimetildioxirano.

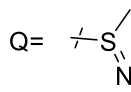


El compuesto de la Fórmula I, en el que $\text{N}-\text{COCF}_3$, se puede obtener por iminación de intermediarios, como se describe en Bolm. *et al.* (*Org. Lett.* 2004, 6, 1305-1307), haciendo reaccionar un tioéter (intermediates **2A**) con trifluoroacetamida, diacetato de yodofenil [PhI(OAc)₂], dímero de acetato de rodio [Rh₂(OAc)₄] y MgO en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano. La reacción suele durar entre 1 a 72 horas.

La escisión de la trifluoroacetamida para formar el compuesto de la Fórmula I, en el que **R⁵ = H**, se puede lograr como se describe en Bolm. *et al.* (*Org. Lett.* 2004, 6, 1305-1307), usando una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, metanol. La reacción suele durar entre 1 a 72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas son entre 0° C y 50° C.



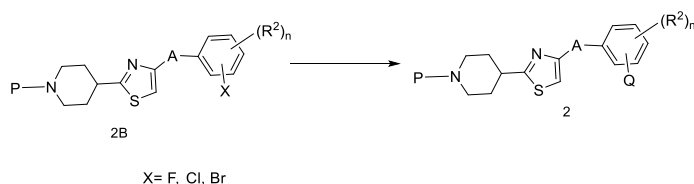
Alternativamente, el compuesto de la Fórmula I, en el que $\text{N}-\text{H}$, se puede preparar mediante la iminación de intermediarios **2A** utilizando otras fuentes de nitrógeno electrofílico, por ejemplo, terc-butilo 3-(4-ciano-fenilo)-oxaziridina-2-carboxilato (seguido de la escisión del grupo protector boc), O-mesitil sulfonil hidroxilamina (MSH) o azida hidrazoica.



El compuesto de la Fórmula I, en el que $\text{N}-\text{CN}$, la cianación de sulfinimidias o sulfonimidias se puede lograr como se describe en Bolm *et al.* (*Org. Lett.*, 2007, 9, 2951-2954), haciendo reaccionar el

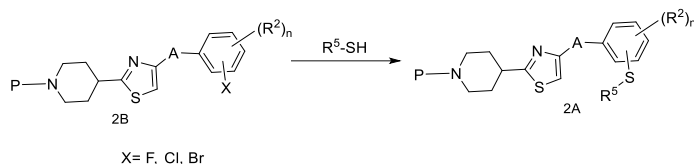
material de partida con bromuro de cianógeno, opcionalmente en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y opcionalmente una base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano. La reacción suele durar entre 1 a 72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas son entre 0° C y 50° C.

5 Esquema 7



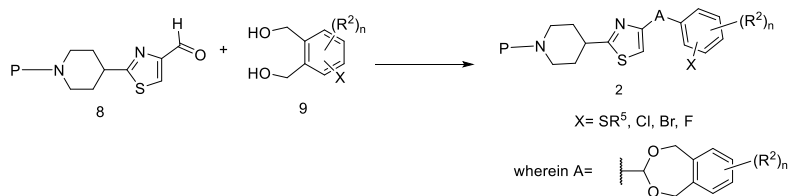
Las reacciones de acoplamiento del compuesto halógeno de la Fórmula **2B**, con sulfoximina ligada a N se puede realizar como se menciona en el Esquema 7. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente con un catalizador de paladio o derivado de paladio y un ligando adecuado, por ejemplo, tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-phos) o diclorobis(tri-o-tolilfosfina)-paladio(II) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de cesio, en 1,4-dioxano o tolueno a entre 40° y 150° C. Consultar el documento WO2015007669.

Esquema 8



El compuesto de la Fórmula **2A** puede prepararse mediante la reacción de un compuesto halógeno de la Fórmula **2B** con un tiol de la Fórmula **R⁵-SH**, opcionalmente en presencia de una base, como carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, a una temperatura elevada.

Esquema 9



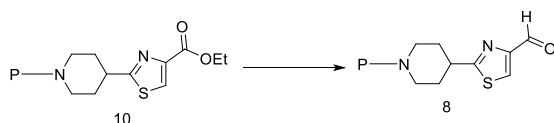
Como se muestra en el Esquema 9, el compuesto de la Fórmula 2 se pueden preparar mediante el tratamiento del compuesto de la Fórmula 8 con un compuesto de la Fórmula 9 en presencia de un ácido o un ácido de Lewis, preferiblemente en presencia de un ácido.

- Los ejemplos de los ácidos que pueden ser utilizados en este paso incluyen ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares, ácidos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares. Los ejemplos del ácido de Lewis que se puede utilizar en este paso incluyen cloruro de zinc, cloruro de aluminio, cloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro, sulfonato de trimetilsililtrifluorometan y similares.
- El disolvente que se puede utilizar en esta etapa puede ser cualquier disolvente que no inhiba el progreso de esta reacción y sus ejemplos incluyen nitrilos tales como acetonitrilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima, diglima; diclorometano, dicloroetano, hidrocarburos halogenados como cloroformo, tetracloruro de carbono y tetracloroetano; hidrocarburos aromáticos como benceno, clorobenceno, nitrobenzono y tolueno; pueden usarse amidas tales como N, N-dimetilformamida y N, N-dimetilacetamida; imidazolinonas como 1,3-dimetil-2-imidazolinona; compuestos de azufre como dimetilsulfóxido y similares, y también pueden usarse disolventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción se puede seleccionar en el intervalo de -20° C hasta el punto de ebullición del disolvente inerte que se utilizará, preferiblemente en el intervalo de 0° C a 150° C.

- El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, el sustrato de reacción, la cantidad de reacción y similares, pero suele ser de 10 minutos a 48 horas.

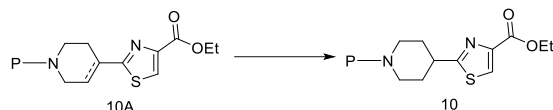
Esquema 10



- Como se muestra en el Esquema 10, la síntesis del compuesto de la Fórmula 8 implica (paso a) una simple reducción de éster etílico aromático en un recipiente en el alcohol correspondiente usando el sistema NaBH₄-MeOH o cualquier otro sistema de reducción apropiado, generalmente conocido a través del material publicado. La reducción se logra mediante el método explicado, por ejemplo, en ARKIVOC 2006, 128-133, que implica la reducción de ésteres etílicos aromáticos dentro de 15-60 minutos después del reflujo en tetrahidrofurano (THF).

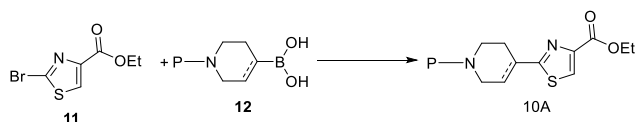
El alcohol correspondiente se oxidó posteriormente a un aldehído de la Fórmula **8** (Esquema **10**, Paso **b**) usando agentes oxidantes como MnO₂, Periodinano de Dess-Martin, IBX, TEMPO. Los disolventes preferidos para la conversión pueden ser acetonitrilo o diclorometano. Para obtener referencias, consultar Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7277 Quesada, E.; Taylor, R. J. K., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6473-6476. Naik, N.; Braslau, R. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 667).

Esquema 11



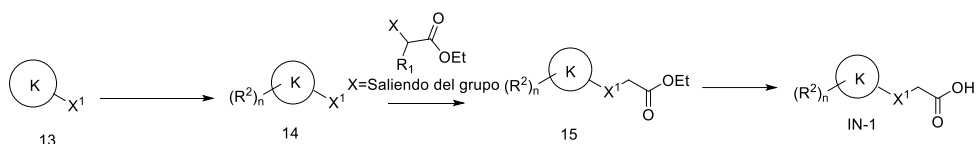
La reducción del doble enlace endocíclico se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica para dar un compuesto de la Fórmula **10**. Pd/C puede ser el catalizador preferido. Para obtener referencias, consultar Sarah Sulzer-Mosse et al *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**, 23, 2129–2138.

Esquema 12



La síntesis de un compuesto de la Fórmula **10A** se puede realizar utilizando la reacción de Suzuki que implica el acoplamiento cruzado catalizado por Pd de un yoduro o bromuro de la Fórmula **11** con un ácido borónico o éster de la Fórmula **12**, como se muestra en el Esquema **12**. Existen muchos catalizadores que son útiles para este tipo de transformación. Un catalizador típico es tetrakis (trifenilfosfina) paladio, o bis (trifenilfosfina) cloruro de paladio. Los disolventes como tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico y dioxano o las mezclas de dioxano:agua son adecuados. La reacción de Suzuki y los procedimientos de acoplamiento relacionados ofrecen muchas alternativas para la creación del enlace C-G. Para obtener referencias, consultar C. A. Zifcsak y D. J. Hlasta, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8991-9016. Para una revisión completa de la química de paladio aplicable a la síntesis de enlaces C-G, consultar J. J. Li y G. W. Gribble, editores, *Paladio en Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist* (Paladio en química heterocíclica: una guía para el químico sintético), Elsevier: Oxford, Reino Unido, 2000. Se conocen en la técnica muchas variaciones de tipo de catalizador, base y condiciones de reacción para esta reacción.

Esquema 13



El esquema para la preparación de ácido de la Fórmula **EN-1** se describe en el Esquema **13**. El compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula **13** se puede obtener comercialmente o se puede preparar a partir de los correspondientes derivados de cloro utilizando métodos conocidos en el material publicado. Los reactivos útiles para estas conversiones pueden ser ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio. Por favor, consultar los documentos WO2007/39563 WO2014/71044, Lavecchia; Berteina-Raboin; Guillaumet, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 6633 – 6636.

El compuesto sustituido de la Fórmula **13** se puede funcionalizar aún más utilizando métodos conocidos a través del material publicado, como cloración, bromación o trifluorometilación, para obtener la Fórmula **14** apropiadamente sustituida. Las referencias para dichas transformaciones son Zhang, Pei-Zhi *et al*, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 3250-3255; Canibano; Rodriguez; Santos; Sanz-Tejedor; Carreno; Gonzalez; Garcia-Ruano *Synthesis*, **2001**, 14, 2175–2179, el documento WO2004/50637.

Un anillo heterocíclico funcionalizado sustituido que contiene un resto similar a piridona puede alquilarse por reacción con un alquilo éster que contiene un grupo saliente adecuado como halógeno, mesilato o tosilato, en presencia de una base como carbonato de plata (Ag₂CO₃) o carbonato de cesio (Cs₂CO₃), en un disolvente polar como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metil pirrolidona (NMP), o un disolvente no polar como tolueno, xileno con o sin calentamiento para obtener el compuesto de la Fórmula **15**. Generalmente, se obtienen mezclas de productos O- y N- alquilados y los dos productos regio-isoméricos pueden separarse mediante gel de sílice o cromatografía de fase inversa. La adición de sales de litio, por ejemplo, cloruro de litio (LiCl), a la mezcla de reacción se puede emplear para favorecer N- sobre la O- alquilación. El alquilo éster obtenido se puede hidrolizar adicionalmente a los ácidos correspondientes calentando o agitando a temperatura ambiente en presencia de una base adecuada como hidróxido de litio o hidróxido de sodio en disolventes como etanol o agua para obtener el nuevo compuesto de la Fórmula **EN-1**.

Esquema 14



El esquema para la preparación de los ácidos de la Fórmula **EN-1** se describe en el Esquema **14**. El compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula **16** se obtuvo comercialmente o se puede preparar a partir de los correspondientes derivados de cloro usando métodos conocidos a través del material publicado. Los reactivos preferidos para estas conversiones son ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y hidróxido de sodio.

- 5 Por favor, consultar los documentos WO2007/39563 WO2014/71044 Lavecchia; Berteina-Raboin; Guillaumet, *Tetrahedron Letters*, 2004, vol. 45, 35, 6633-6636.

El compuesto de la Fórmula **16** se puede funcionalizar aún más utilizando métodos conocidos a través del material publicado, como cloronación, bromación o trifluorometilación, para obtener un anillo heterocíclico apropiadamente sustituido como piridona (Fórmula **17**). Las referencias para dichas transformaciones son

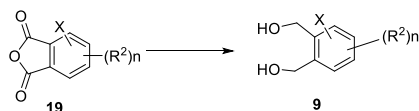
10 Zhang, Pei-Zhi et al., *Tetrahedron*, 72(23), 3250-3255; 2016 Canibano; Rodriguez; Santos; Sanz-Tejedor; Carreno; Gonzalez; Garcia-Ruano, *Synthesis*, 2001, 14, 2175-2179; el documento WO2004/50637.

El anillo heterocíclico funcionalizado sustituido que contiene un resto similar a piridona se puede acilar mediante reacción con un alquilo éster que contiene un grupo saliente adecuado, como halógeno, mesilato o tosilato, en presencia de una base como carbonato de potasio (K_2CO_3) o carbonato de cesio (Cs_2CO_3), en

15 un disolvente polar como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metil pirrolidona (NMP), con o sin calentamiento, para obtener el compuesto de la Fórmula **18**. Generalmente, se obtienen mezclas de productos O- y N-alquilados, y los dos productos regio-isoméricos se pueden separar mediante gel de sílice o cromatografía en fase inversa. La adición de sales de litio, por ejemplo, cloruro de litio (LiCl), a la mezcla de reacción se puede emplear para favorecer la alquilación N- vs O-. El alquilo éster obtenido se puede

20 hidrolizar adicionalmente a los ácidos correspondientes calentando o agitando a temperatura ambiente en presencia de hidróxido de litio o hidróxido de sodio en disolventes como etanol o agua para obtener el compuesto de la Fórmula **EN-1**.

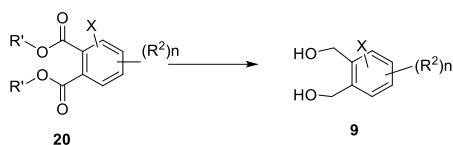
Esquema 15



Un compuesto de la Fórmula **9** se puede preparar reduciendo el compuesto de la Fórmula 19 con un agente reductor en un disolvente como se muestra en el Esquema **10**. Los agentes reductores adecuados en esta etapa son hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, borano y similares. El disolvente preferido que se puede utilizar en esta etapa es tetrahidrofurano, dioxano o similares.

La temperatura de reacción puede seleccionarse del intervalo entre -20° C al punto de ebullición del disolvente inerte a utilizar, preferiblemente en el intervalo de 0° C a 100° C.

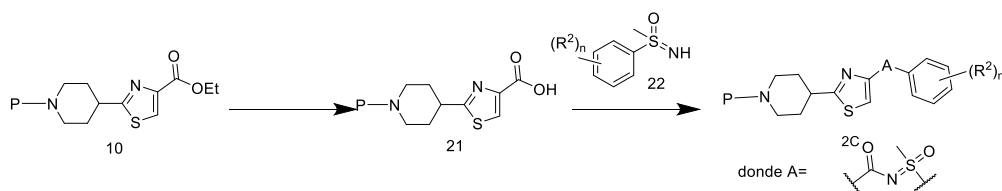
Esquema 16



- 5 El compuesto de la Fórmula **9** también se puede preparar reduciendo el compuesto de la Fórmula **20** con un agente reductor en un disolvente como se muestra en el Esquema **16**. El agente reductor adecuado, en este paso, son hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, borano y similares. Los disolventes preferidos que se pueden usar en este paso son tetrahidrofurano, dioxano o similares.

- 10 La temperatura de reacción se puede seleccionar en el intervalo entre -20° C al punto de ebullición del disolvente inerte a utilizar, preferiblemente en el intervalo de 0°C a 100° C.

Esquema 17



- 15 Como se muestra en el Esquema **17**, un compuesto de la Fórmula **21** se puede preparar hidrolizando el compuesto de la Fórmula **10** usando una base adecuada. Las bases preferidas para la conversión son hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de litio (LiOH). Los disolventes preferidos para las condiciones de hidrólisis son agua, etanol o tetrahidrofurano.

- 20 El compuesto de la Fórmula **2C** en el que (**A** es un resto de acil sulfoximina), implica el acoplamiento de un ácido de Fórmula **21** con una amina de Fórmula **22** (o su sal ácida) en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-clorhidrato de etilcarbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-tetrametilouronio (HBTU), o 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]hexafluorofosfato de piridinio 3-óxido (HATU). Los reactivos soportados por polímeros útiles aquí incluyen ciclohexilcarbodiimida unida a polímero. Estas reacciones se realizan generalmente a 0-40° C en un disolvente como diclorometano, acetonitrilo o dimetilformamida en presencia de una base como trietilamina o diisopropiletilamina.

Los compuestos novedosos e inventivos de la presente invención, las sales, isómeros, complejos metálicos, N-óxidos y polimorfos de los mismos son eficaces para prevenir y controlar los microorganismos fitopatógenos.

5 Una parte aniónica de la sal, en caso que el compuesto de la Fórmula I sea catiónico o capaz de formar un catión, puede ser orgánica o inorgánica.

Alternativamente, una parte catiónica de la sal, en caso que el compuesto de la Fórmula I sea aniónico o capaz de formar aniones, puede ser orgánica o inorgánica.

Los ejemplos de la parte del anión inorgánico de la sal incluyen, entre otros, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, sulfato, fosfato, nitrato, nitrito, carbonatos de hidrógeno, sulfato de hidrógeno.

10 Los ejemplos de la parte del anión orgánico de la sal incluyen, entre otros, formiato, alcanato, carbonato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, propionato, glicolato, tiocianato, lactato, succinato, malato, citratos, benzoatos, cinamatos, oxalatos, alquilsulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos arildisulfonatos, alquilsulfonatos, arilfosfonatos, arildifosfonatos, p-toluenosulfonato y salicilato.

15 Los ejemplos de la parte del catión inorgánico de la sal incluyen, entre otros, metales alcalinos y alcalinotérreos.

Los ejemplos de la parte del catión orgánico de la sal incluyen, entre otros, piridina, metilamina, imidazol, benzimidazol, histidina, fosfazeno, tetrametilamonio, tetrabutilamonio, colina y trimetilamina.

20 Los iones metálicos en complejos metálicos del compuesto de la Fórmula I son especialmente los iones de los elementos del segundo grupo principal, especialmente calcio y magnesio, del tercer y cuarto grupo principal, especialmente aluminio, estaño y plomo, y también del primer al octavo grupo de transición, especialmente cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc y otros. Se da preferencia particular a los iones metálicos de los elementos del cuarto período y los grupos de transición del primero al octavo. Aquí, los metales pueden estar presentes en las diversas valencias que pueden asumir.

25 Los compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma y, por tanto, incluyen todas las formas cristalinas y no cristalinas de los compuestos que representan. Las formas no cristalinas incluyen realizaciones que son sólidos, tales como ceras y gomas, así como realizaciones que son líquidos, tales como soluciones y fundidos. Las formas cristalinas incluyen realizaciones que representan esencialmente un solo tipo de cristal y realizaciones que representan una mezcla de polimorfos (por ejemplo, diferentes tipos cristalinos). El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto

químico que puede cristalizarse en diferentes formas cristalinas, las cuales tienen diferentes disposiciones y / o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Aunque los polimorfos pueden tener la misma composición química, también pueden diferir en la composición debido a la presencia o ausencia de agua cocrystalizada u otras moléculas, que pueden estar débilmente o fuertemente unidas en la red. Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas, físicas y biológicas como la forma del cristal, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, higroscopicidad, suspensibilidad, velocidad de disolución y disponibilidad biológica. Un experto en la materia apreciará que un polimorfo de un compuesto de la presente invención puede exhibir efectos beneficiosos (por ejemplo, idoneidad para la preparación de formulaciones útiles, rendimiento biológico mejorado) en relación con otro polimorfo o mezcla de polimorfos del mismo compuesto de la presente invención. La preparación y el aislamiento de un polimorfo particular de un compuesto de la presente invención se puede lograr mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, la cristalización, usando disolventes y temperaturas seleccionados.

La presente invención también se refiere a un compuesto de la Fórmula I en una composición para controlar o prevenir microorganismos fitopatógenos que comprende uno o más excipientes agroquímicamente aceptables.

El compuesto de la Fórmula I de la presente invención en la composición puede ser una sal agrícolamente aceptable, complejo metálico, isómero constitucional, estereoisómero, diastereoisómero, enantiómero, isómero quiral, atropisómero, confórmero, rotámero, tautómero, isómero óptico, isómero geométrico, polimorfo o N- óxido de los mismos.

El excipiente puede ser un vehículo inerte o cualquier otro ingrediente esencial como tensioactivos, aditivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.

El compuesto de la presente invención puede incluir adicionalmente al menos un compuesto activo compatible seleccionado entre fungicidas, insecticidas, nematocidas, acaricidas, bioplaguicidas, herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, antibióticos, fertilizantes y nutrientes. Los compuestos utilizados en la composición y en combinación con el compuesto de la Fórmula I también se denominan compuestos activos compatibles.

La concentración del compuesto de la Fórmula I en la composición de la presente invención varía de 1% a 90% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente de 5% a 50% en peso con respecto al peso total de la composición.

Los compuestos activos conocidos y enunciados, como fungicidas, insecticidas, nematocidas, acaricidas, bioplaguicidas, herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, antibióticos y nutrientes se pueden combinar con al menos un compuesto de la Fórmula I de la presente invención. La presente invención también se refiere a combinaciones que comprenden el compuesto de la presente invención y compuestos
5 activos compatibles enunciados en el documento WO2019155066, páginas 35 a 50.

Los compuestos activos compatibles enunciados en el documento WO2019155066, páginas 35 a 50, no se reproducen en este documento en aras de la brevedad y se incorporan aquí a modo de referencia como ejemplos, entre otros, que deben combinarse con al menos un compuesto de la Fórmula I de la presente invención.

- 10 La presente invención también se refiere al uso del compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I para el control o prevención de microorganismos fitopatógenos tales como hongos, stramenopiles, bacterias, insectos, nematodos, trematodos y ácaros en cultivos agrícolas y hortícolas.

- 15 En particular, la presente invención también se refiere al uso del compuesto de la Fórmula I o la combinación o composición para el control o prevención de microorganismos fitopatógenos en cultivos agrícolas y / u hortícolas.

El compuesto de la Fórmula I o la combinación o composición de la presente invención puede usarse para tratar varios patógenos fúngicos. Los ejemplos de patógenos de enfermedades fúngicas que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen, entre otros:

- 20 Enfermedades causadas por patógenos del grupo de los estramenopilos, particularmente por oomicetos, por ejemplo, la especie *Albugo*, por ejemplo, *Albugo candida*; la especie *Bremia*, por ejemplo, *Bremia lactucae*; la especie *Peronospora*, por ejemplo, *Peronospora pisi* o *P. brassicae*; la especie *Phytophthora*, por ejemplo, *Phytophthora infestans*; la especie *Plasmopara*, por ejemplo, *Plasmopara viticola*; la especie *Pseudoperonospora*, por ejemplo, *Pseudoperonospora humuli* o *Pseudoperonospora cubensis*; la especie
25 *Pythium*, por ejemplo, *Pythium ultimum*;

Enfermedades causadas por patógenos del mildiú polvoriento, por ejemplo, la especie *Blumeria*, por ejemplo, *Blumeria graminis*; la especie *Podosphaera*, por ejemplo, *Podosphaera leucotricha*; la especie *Sphaerotheca*, por ejemplo, *Sphaerotheca fuliginea*; la especie *Uncinula*, por ejemplo, *Uncinula necator*; la especie *Erysiphe*, por ejemplo, *Erysiphe cichoracearu*;

Enfermedades causadas por agentes patógenos de la roya, por ejemplo, la especie *Gymnosporangium*, por ejemplo, *Gymnosporangium sabinae*; la especie *Hemileia*, por ejemplo, *Hemileia vastatrix*; la especie *Phakopsora*, por ejemplo, *Phakopsora pachyrhizi* o *Phakopsora meibomiae*; la especie *Puccinia*, por ejemplo, *Puccinia recondita*, *Puccinia graminis* o *Puccinia striiformis*; la especie *Uromyces*, por ejemplo,

5 *Uromyces appendiculatus*;

Enfermedades de mancha y marchitez foliar causadas, por ejemplo, por la especie *Alternaria*, por ejemplo *Alternaria solani*; la especie *Cercospora*, por ejemplo *Cercospora beticola*; la especie *Cladosporium*, por ejemplo, *Cladosporium cucumerinum*; la especie *Cochliobolus*, por ejemplo *Cochliobolus sativus* (forma conidial: *Drechslera*, sinónimo: *Helminthosporium*) o *Cochliobolus miyabeanus*; la especie *Colletotrichum*, por ejemplo, *Colletotrichum lindemuthianum*; la especie *Cycloconium*, por ejemplo, *Cycloconium oleaginum*; la especie *Diaporthe*, por ejemplo, *Diaporthe citri*; la especie *Elsinoe*, por ejemplo, *Elsinoe fawcettii*; la especie *Gloeosporium*, por ejemplo, *Gloeosporium laeticolor*; la especie *Glomerella*, por ejemplo, *Glomerella cingulata*; la especie *Guignardia*, por ejemplo, *Guignardia bidwelli*; la especie *Leptosphaeria*, por ejemplo, *Leptosphaeria maculans*; la especie *Magnaporthe*, por ejemplo, *Magnaporthe grisea*; la especie *Microdochium*, por ejemplo, *Microdochium nivale*; la especie *Mycosphaerella*, por ejemplo, *Mycosphaerella graminicola*, *Mycosphaerella arachidicola* o *Mycosphaerella fijiensis*; la especie *Phaeosphaeria*, por ejemplo, *Phaeosphaeria nodorum*; la especie *Pyrenophora*, por ejemplo, *Pyrenophora teres* o *Pyrenophora tritici repentis*; la especie *Ramularia*, por ejemplo, *Ramularia collo-cygni* o *Ramularia areola*; la especie *Rhynchosporium*, por ejemplo, *Rhynchosporium secalis*; la especie *Septoria*, por ejemplo, *Septoria apii* o *Septoria lycopersici*; la especie *Stagonospora*, por ejemplo, *Stagonospora nodorum*; la especie *Typhula*, por ejemplo, *Typhula incarnata*; la especie *Venturia*, por ejemplo, *Venturia inaequalis*;

Enfermedades de raíz y tallo causadas por, por ejemplo, la especie *Corticium*, por ejemplo, *Corticium graminearum*; la especie *Fusarium*, por ejemplo, *Fusarium oxysporum*; la especie *Gaeumannomyces*, por ejemplo, *Gaeumannomyces graminis*; la especie *Plasmodiophora*, por ejemplo, *Plasmodiophora brassicae*; la especie *Rhizoctonia*, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; la especie *Sarocladium*, por ejemplo, *Sarocladium oryzae*; la especie *Sclerotium*, por ejemplo, *Sclerotium oryzae*; la especie *Tapesia*, por ejemplo *Tapesia acuformis*; la especie *Thielaviopsis*, por ejemplo, *Thielaviopsis basicola*; la especie *Ganoderma*, por ejemplo, *Ganoderma lucidum*;

Enfermedades de la espiga (mazorca) y la panícula (incluidas las mazorcas de maíz) causadas, por ejemplo, por la especie *Alternaria* species, por ejemplo, las especies *Alternaria*; la especie *Aspergillus*, por ejemplo *Aspergillus flavus*; la especie *Cladosporium*, por ejemplo *Cladosporium cladosporioides*; la especie *Claviceps*, por ejemplo *Claviceps purpurea*; la especie *Fusarium*, por ejemplo *Fusarium culmorum*; la

especie *Gibberella*, por ejemplo *Gibberella zeae*; la especie *Monographella*, por ejemplo *Monographella nivalis*; la especie *Stagnospora*, por ejemplo *Stagnospora nodorum*;

Enfermedades causadas por hongos smut, por ejemplo, por la especie *Sphacelotheca*, por ejemplo, *Sphacelotheca reiliana*; la especie *Tilletia*, por ejemplo, *Tilletia caries* o *Tilletia controversa*; la especie
5 *Urocystis*, por ejemplo, *Urocystis occulta*; la especie *Ustilago*, por ejemplo, *Ustilago nuda*;

La podredumbre del fruto causada, por ejemplo, por la especie *Aspergillus*, por ejemplo, *Aspergillus flavus*; la especie *Botrytis*, por ejemplo, *Botrytis cinerea*; la especie *Penicillium*, por ejemplo, *Penicillium expansum* o *Penicillium purpurogenum*; la especie *Rhizopus*, por ejemplo, *Rhizopus stolonifer*; la especie *Sclerotinia*, por ejemplo, *Sclerotinia sclerotiorum*; la especie *Verticillium*, por ejemplo, *Verticillium*
10 *alboatrum*;

Enfermedades de podredumbre y marchitez transmitidas por la semilla y el suelo, y también enfermedades de las plántulas, causadas, por ejemplo, por la especie *Alternaria*, por ejemplo, *Alternaria brassicicola*; la especie *Aphanomyces*, por ejemplo, *Aphanomyces euteiches*; la especie *Ascochyta*, por ejemplo, *Ascochyta lentis*; la especie *Aspergillus*, por ejemplo, *Aspergillus flavus*; la especie *Cladosporium*, por ejemplo,
15 *Cladosporium herbarum*; la especie *Cochliobolus*, por ejemplo, *Cochliobolus sativus* (forma conidial: Drechslera, Bipolaris sinónimo: Helminthosporium); la especie *Colletotrichum*, por ejemplo, *Colletotrichum coccodes*; la especie *Fusarium*, por ejemplo, *Fusarium culmorum*; la especie *Gibberella*, por ejemplo, *Gibberella zeae*; la especie *Macrophomina*, por ejemplo, *Macrophomina phaseolina*; la especie *Microdochium*, por ejemplo, *Microdochium nivale*; la especie *Monographella*, por ejemplo,
20 *Monographella nivalis*; la especie *Penicillium*, por ejemplo, *Penicillium expansum*; la especie *Phoma*, por ejemplo, *Phoma lingam*; la especie *Phomopsis*, por ejemplo, *Phomopsis sojae*; la especie *Phytophthora*, por ejemplo, *Phytophthora cactorum*; la especie *Pyrenophora*, por ejemplo, *Pyrenophora graminea*; la especie *Pyricularia*, por ejemplo, *Pyricularia oryzae*; la especie *Pythium*, por ejemplo, *Pythium ultimum*; la especie *Rhizoctonia*, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; la especie *Rhizopus*, por ejemplo, *Rhizopus oryzae*;
25 la especie *Sclerotium*, por ejemplo *Sclerotium rolfii*; la especie *Septoria*, por ejemplo, *Septoria nodorum*; la especie *Typhula*, por ejemplo, *Typhula incarnata*; la especie *Verticillium*, por ejemplo, *Verticillium dahliae*;

Cáncer, agallas y escobas de bruja causadas, por ejemplo, por la especie *Nectria* species, por ejemplo, *Nectria galligena*;

Enfermedades de marchitamiento causadas, por ejemplo, por la especie *Monilinia*, por ejemplo, *Monilinia laxa*;

Deformaciones de hojas, flores y frutas causadas, por ejemplo, por la especie *Exobasidium*, por ejemplo, *Exobasidium vexans*; o la especie *Taphrina*, por ejemplo, *Taphrina deformans*;

Enfermedades degenerativas en plantas leñosas, causadas, por ejemplo, por la especie *Esca*, por ejemplo, *Phaeomoniella chlamydospora*, *Phaeoacremonium aleophilum* o *Fomitiporia mediterranea*; la especie

5 *Ganoderma*, por ejemplo, *Ganoderma boninense*;

Enfermedades de flores y semillas causadas, por ejemplo, por la especie *Botrytis*, por ejemplo, *Botrytis cinerea*;

Enfermedades de tubérculos de plantas causadas, por ejemplo, por la especie *Rhizoctonia*, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; la especie *Helminthosporium*, por ejemplo, *Helminthosporium solani*;

10 Enfermedades causadas por patógenos bacterianos, como, por ejemplo, la especie *Xanthomonas*, por ejemplo, *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*; la especie *Pseudomonas*, por ejemplo, *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans*; la especie *Erwinia*, por ejemplo, *Erwinia amylovora*; la especie *Ralstonia*, por ejemplo, *Ralstonia solanacearum*;

Enfermedades fúngicas en las raíces y la base del tallo causadas, por ejemplo, por la podredumbre negra de la raíz (*Calonectria crotalariae*), la podredumbre carbonosa (*Macrophomina phaseolina*), tizón o fusariosis, podredumbre de la raíz y la podredumbre basal y de la vaina (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium orthoceras*, *Fusarium semitectum*, *Fusarium equiseti*), podredumbre de la raíz por mycoleptodiscus (*Mycoleptodiscus terrestris*), neocosmospora (*Neocosmospora vasinfecta*), podredumbre de vaina y tallo (*Diaporthe phaseolorum*), cancro del tallo (*Diaporthe phaseolorum* var. *caulivora*), podredumbre por phytophthora (*Phytophthora megasperma*), podredumbre marrón del tallo (*Phialophora gregata*), podredumbre por pythium (*Pythium aphanidermatum*, *Pythium irregulare*, *Pythium debaryanum*, *Pythium myriotylum*, *Pythium ultimum*), podredumbre de la raíz por rhizoctonia, descomposición del tallo, y damping-off (*Rhizoctonia solani*), descomposición del tallo por sclerotinia (*Sclerotinia sclerotiorum*), tizón del sur por sclerotinia (*Sclerotinia rolfsii*), podredumbre de la raíz por thielaviopsis (*Thielaviopsis basicola*).

25 En una realización preferida, el compuesto de la Fórmula (I) de la presente invención se puede usar para controlar enfermedades de cultivos que incluyen mildiú velloso de la uva (*Plasmopara viticola*), tizón tardío de la papa y el tomate (*Phytophthora infestans*), cancro del tallo de durian / cítricos (*Phytophthora palmivora*), mango negro del tabaco (*Phytophthora nicotianae*), pudredumbre del pie de pimientos (*Phytophthora capsici*), mildiú de las cucurbitáceas (*Pseudoperonospora cubensis*), mildiú velloso del

30 lúpulo (*Pseudoperonospora humuli*), cebolla / puerro / chalotes (*Peronospora Destructor*) mildiú velloso

del repollo (*Peronospora parasitica*), moho veloso de amapola (*Peronospora arborescens*) moho veloso de la lechuga (*Bremia Lactucae*).

- Las plantas que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen las siguientes: la especie *Rosaceae* (por ejemplo, frutos de pomo tales como manzanas, peras, albaricoques, cerezas, almendras y melocotones), la especie *Ribesioideae*, la especie *Juglandaceae*, la especie *Betulaceae*, la especie *Anacardiaceae*, la especie *Fagaceae*, la especie *Moraceae*, la especie *Oleaceae*, la especie *Actinidaceae*, la especie *Lauraceae*, la especie *Musaceae* (por ejemplo, árboles y plantaciones de bananos), la especie *Rubiaceae* (por ejemplo, café), la especie *Theaceae*, la especie *Sterculiaceae*, la especie *Rutaceae* (por ejemplo, limones, naranjas y pomelos); la especie *Vitaceae* (por ejemplo, uvas); la especie *Solanaceae* (por ejemplo, tomates, pimientos), la especie *Liliaceae*, la especie *Asteraceae* (por ejemplo, lechuga), la especie *Umbelliferae*, la especie *Cruciferae*, la especie *Chenopodiaceae*, la especie *Cucurbitaceae* (por ejemplo, pepino), la especie *Alliaceae* (por ejemplo, puerros, cebollas), la especie *Papilionaceae* (por ejemplo, guisantes); plantas principales de cultivo, tales como la especie *Poaceae/Gramineae* (por ejemplo, maíz, césped, cereales como trigo, centeno, arroz, cebada, avena, mijo y triticale), la especie *Asteraceae* (por ejemplo, girasol), la especie *Brassicaceae* (por ejemplo repollo blanco, col lombarda, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, pak choi, colinabo, rábanos y colza, mostaza, rábano picante y berro), la especie *Fabaceae* (por ejemplo, frijol cacahuets (maní)), la especie *Papilionaceae* (por ejemplo, soja), la especie *Solanaceae* (por ejemplo, patatas), la especie *Chenopodiaceae* (por ejemplo, remolacha azucarera, remolacha forrajera, acelga, remolacha); *Malvaceae* (por ejemplo, algodón); plantas útiles y ornamentales para jardines y áreas boscosas, y las variedades genéticamente modificadas de cada una de estas plantas.
- Los cultivos agrícolas u hortícolas son trigo, centeno, cebada, triticale, avena o arroz; remolacha, por ejemplo, remolacha azucarera o remolacha forrajera; frutas, como frutas de pomo, de hueso o frutas suaves, por ejemplo, manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas, moras o grosellas; plantas leguminosas, tales como lentejas, guisantes, alfalfa o soja; plantas oleaginosas, como la colza, la mostaza, las aceitunas, los girasoles, el coco, los granos de cacao, las plantas de aceite de ricino, las palmas de aceite, las nueces molidas o la soja; cucurbitáceas, tales como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra, tales como algodón, lino, cáñamo o yute; cítricos, como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras, como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, cucurbitáceas o pimentón; plantas lauraceas, tales como aguacates, canela o alcanfor; plantas de energía y materias primas, como maíz, soja, colza, caña de azúcar o palma de aceite; maíz; tabaco; nueces; café; té; plátanos; vides (uva de mesa y uva para jugo); lúpulo; césped; stevia; plantas de caucho natural o plantas ornamentales y forestales, tales como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o de hoja perenne, por ejemplo, coníferas; y en el material de propagación de la planta, como las semillas, y el material de cosecha de estas plantas.

En particular, los cultivos agrícolas u hortícolas son cereales, maíz, arroz, soja y otras leguminosas, frutas y árboles frutales, frutos secos y árboles de frutos secos, cítricos y árboles de cítricos, cualquier planta hortícola, cucurbitáceas, plantas oleaginosas, tabaco, café, té, cacao, remolacha azucarera, caña de azúcar, algodón, patata, tomate, cebolla, pimienta, otros vegetales y plantas ornamentales.

- 5 La presente invención se refiere además al uso del compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I para el tratamiento de semillas con el fin de proteger semillas, plantas en germinación y plántulas contra microorganismos fitopatógenos.

- 10 La presente invención se refiere además a las semillas que se han tratado con el compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I para la protección contra microorganismos fitopatógenos.

- 15 La presente invención también se refiere a un método para el control o prevención de la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos en cultivos agrícolas y/u hortícolas en el que el compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición contenida en el compuesto de la Fórmula I se aplica a las plantas, a partes de las mismas o al lugar donde se encuentran. La cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula I varía de 1 a 500 gramos de ingrediente activo por hectárea (g.i.a./ha).

- 20 Además, la presente invención se refiere al compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I aplicado a una planta, partes de la planta o lugar de la misma.

- 25 La presente invención incluye además un método para tratar semillas, particularmente semillas (latentes, imprimadas, pregerminadas o incluso con raíces y hojas emergidas) tratadas con el compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I. En estos métodos, el compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I se aplica a las semillas de plantas para el control o prevención de la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos en cultivos agrícolas y / u hortícolas.

- 30 También es deseable optimizar la cantidad del ingrediente activo utilizado para proporcionar la mejor protección posible para las plantas, las partes de la planta o las semillas, las plantas en germinación y las plántulas del ataque de microorganismos fitopatógenos, pero sin dañar las mismas plantas con el ingrediente

activo utilizado. En particular, los métodos para el tratamiento de semillas también deben tener en cuenta los fenotipos intrínsecos de las plantas transgénicas con el fin de lograr una protección óptima de la semilla y la planta en germinación empleando un mínimo de composiciones de protección de cultivos.

Una de las ventajas de la presente invención es que el tratamiento de las semillas el compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I no sólo protege la semilla en sí misma sino también las plantas resultantes después de la emergencia contra plagas animales y/o microorganismos fitopatógenos nocivos. De esta manera, el tratamiento inmediato del cultivo en el momento de la siembra o poco después protege a las plantas, así como el tratamiento de la semilla antes de la siembra. Asimismo, se considera ventajoso que el compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición contenida en el compuesto de la Fórmula I pueda utilizarse especialmente también para semillas transgénicas, en cuyo caso la planta que crece a partir de esta semilla es capaz de expresar una proteína que actúa contra las plagas, daño herbicida o estrés abiótico. El tratamiento de tales semillas con el compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición contenida en el compuesto de la Fórmula I, por ejemplo, una proteína insecticida, puede resultar en el control de ciertas plagas. Sorprendentemente, se puede observar un efecto mejorado adicional en este caso, que aumenta adicionalmente la efectividad para la protección contra ataques de plagas, microorganismos, malas hierbas o estrés abiótico.

El compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I es adecuado para la protección de semillas de cualquier variedad vegetal que se utiliza en la agricultura, en invernaderos, en los bosques o en la horticultura. Más particularmente, la semilla es la de los cereales (como el trigo, la cebada, el centeno, el mijo y la avena), colza, maíz, algodón, soja, arroz, patatas, girasol, frijoles, café, remolacha (por ejemplo, remolacha azucarera y forrajera), cacahuetes (maní), verduras (como tomate, pepino, cebolla y lechuga), césped y plantas ornamentales. Es de particular importancia el tratamiento de las semillas de trigo, soja, colza, maíz y arroz.

Como también se describe a continuación, es de particular importancia el tratamiento de las semillas transgénicas con el compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición contenida en el compuesto de la Fórmula I. Esto se refiere a las semillas de plantas que contienen al menos un gen heterólogo que permite la expresión de un polipéptido o proteína, por ejemplo, que tenga propiedades insecticidas. Estos genes heterólogos en semillas transgénicas pueden originarse, por ejemplo, a partir de microorganismos de las especies *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*,

Trichoderma, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. Estos genes heterólogos preferiblemente se originan a partir de especies *Bacillus*, en cuyo caso el producto del gen es eficaz contra el barrenador del maíz europeo y/o el gusano de la raíz del maíz occidental. En particular y preferiblemente, los genes heterólogos se originan de *Bacillus thuringiensis*.

- 5 En el contexto de la presente invención, el compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición contenida en el compuesto de la Fórmula I se aplica a las semillas. Particularmente, la semilla se trata en un estado en el que está suficientemente estable para que no ocurra ningún daño en el curso del tratamiento. En general, las semillas pueden tratarse en cualquier momento entre la cosecha y algún tiempo después de la siembra. Se suelen usar semillas que han sido
- 10 separadas de la planta y liberadas de mazorcas, cáscaras, tallos, pelajes, pelos o la carne de las frutas. Por ejemplo, es posible utilizar semillas que se hayan cosechado, limpiado y secado hasta obtener un contenido de humedad inferior a 15% en peso. Alternativamente, también es posible utilizar semillas que, después del secado, por ejemplo, se han tratado con agua y luego se han secado nuevamente, o semillas inmediatamente después del imprimado, o semillas almacenadas en condiciones de imprimación o semillas pregerminadas,
- 15 o semillas sembradas en bandejas de vivero, cintas o papel.

Generalmente, al tratar las semillas, se debe asegurar que la cantidad del compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición contenida en el compuesto de la Fórmula I aplicado a la semilla, y/o la cantidad de otros aditivos, se seleccione de tal manera que la germinación de la semilla no se vea afectada, o que la planta resultante no se dañe.

- 20 El compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición contenida en el compuesto de la Fórmula I se puede aplicar directamente, por ejemplo, sin contener ningún otro componente o sin haberse diluido. En general, es preferible aplicar las composiciones que comprenden compuestos de la Fórmula I a la semilla en forma de una formulación adecuada. Los expertos en la técnica conocen formulaciones y métodos adecuados para el tratamiento de semillas. El compuesto de la Fórmula
- 25 I se puede convertir a las formulaciones habituales relevantes para aplicaciones en semillas, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, suspensiones o combinadas con otras composiciones de revestimiento para semillas, tales como materiales de formación de película, materiales de granulación, hierro fino u otros polvos metálicos, gránulos, material de recubrimiento para semillas inactivadas, y también formulaciones de ultra bajo volumen (ULV).
- 30 En el tratamiento de semillas, estas pueden recubrirse con un polímero para facilitar la capacidad de plantación. El revestimiento del polímero está compuesto por un aglutinante, una cera y un pigmento, y uno

o más estabilizadores en una cantidad efectiva para estabilizar la suspensión. El aglutinante puede ser un polímero seleccionado del grupo que comprende el copolímero de acetato de vinilo-etileno, homopolímero de acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y acrílico, vinilacrílico, acrílico, cloruro de etileno-vinilo, anhídrido vinil-éter-maleico o butadieno-estireno. También se pueden utilizar otros polímeros similares.

Estas formulaciones se preparan de manera conocida, mezclando los ingredientes activos o las combinaciones de ingredientes activos con los aditivos habituales, por ejemplo, extendedores y disolventes o diluyentes habituales, colorantes, agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también agua.

10 Los colorantes útiles que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas utilizables de acuerdo con la invención son colorantes que se utilizan habitualmente para tales fines. Es posible utilizar pigmentos, que son poco solubles en agua, o colorantes, que son solubles en agua. Los ejemplos incluyen los colorantes conocidos por los nombres de Rodamina B, C.I. Pigmento Rojo 112 y C.I. Solvente Rojo 1.

15 Los agentes humectantes útiles que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas utilizables de acuerdo con la invención son todas las sustancias que promueven la humectación y que se utilizan convencionalmente para la formulación de ingredientes agroquímicos activos. Se pueden usar con preferencia los alquilnaftalenosulfonatos, tales como diisopropil- o diisobutilnaftalenosulfonatos.

Los dispersantes y/o emulsionantes útiles que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas utilizables de acuerdo con la invención son dispersantes no iónicos, aniónicos y catiónicos usados convencionalmente para la formulación de ingredientes agroquímicos activos. Se pueden utilizar con preferencia dispersantes no iónicos o aniónicos o mezclas de dispersantes no iónicos o aniónicos. Los dispersantes no iónicos útiles incluyen especialmente polímeros en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, alquilfenolpoliglicoléteres y trisotrilfenolpoliglicoléter, y los derivados fosfatados o sulfatados de los mismos. Los dispersantes aniónicos adecuados son especialmente los lignosulfonatos, las sales de ácido poliacrílico y condensados de arilsulfonato/formaldehído.

Los antiespumantes que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas utilizables de acuerdo con la invención son todas las sustancias inhibidoras de espuma usadas convencionalmente para la formulación de ingredientes agroquímicos activos. De preferencia, se pueden usar antiespumantes de silicona y estearato de magnesio.

Los conservantes que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas utilizables de acuerdo con la invención son todas las sustancias utilizables para tales fines en composiciones agroquímicas. Los ejemplos incluyen diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal.

5 Los espesantes secundarios que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas utilizables de acuerdo con la invención son todas las sustancias utilizables para tales fines en composiciones agroquímicas. Los ejemplos preferidos incluyen los derivados de celulosa, derivados de ácido acrílico, xantano, arcillas modificadas y sílice finamente dividida.

10 Los adhesivos que pueden estar presentes en las formulaciones de recubrimiento de semillas utilizables de acuerdo con la invención son todos aglutinantes que se utilizan habitualmente en productos de fertilización de semillas. Los ejemplos preferidos incluyen polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol de polivinilo y tilosa.

15 Las formulaciones para aplicaciones en semillas utilizables de acuerdo con la invención se pueden usar para tratar una amplia variedad de semillas de diferentes tipos, ya sea directamente o tras dilución en agua. Por ejemplo, los concentrados o las preparaciones que pueden obtenerse por dilución con agua se pueden utilizar para recubrir las semillas de cereales tales como el trigo, cebada, centeno, avena y triticale, y también semillas de maíz, soja, arroz, colza, guisantes, frijoles, algodón, girasoles y remolachas, o una gran variedad de diferentes semillas de hortalizas. Las formulaciones utilizables de acuerdo con la invención, o las preparaciones diluidas de las mismas, también pueden usarse para semillas de plantas transgénicas. En este caso, los efectos mejorados también pueden ocurrir en interacción con las sustancias formadas por la expresión.

20

Para el tratamiento de semillas con las formulaciones utilizables de acuerdo con la invención, o las preparaciones realizadas a partir de ellas añadiendo agua, todas las unidades de mezclado utilizables habitualmente para aplicaciones de semillas son útiles. Específicamente, el procedimiento en las aplicaciones en semilla es colocar las semillas en un mezclador, agregar la cantidad particular deseada de las formulaciones, ya sea tal como se encuentran o después de una dilución previa con agua, y mezclar todo hasta que todas las formulaciones aplicadas se distribuyan homogéneamente en las semillas. Si fuera apropiado, se procede a una operación de secado.

25

La tasa de aplicación de las formulaciones utilizables de acuerdo con la invención puede variar dentro de un intervalo relativamente amplio. Se guía por el contenido particular de los ingredientes activos en las formulaciones y por las semillas. Las dosis de aplicación de cada ingrediente activo individual son

30

generalmente entre 0.001 y 15 gramos de ingrediente activo (g.i.a.) por kilogramo de semilla, preferiblemente entre 0.01 y 5 gramos de ingrediente activo (g.i.a.) por kilogramo de semilla.

Al usar el compuesto de la Fórmula I como fungicida, las tasas de aplicación pueden variar dentro de un rango relativamente amplio, dependiendo del tipo de aplicación. La tasa de aplicación del compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición contenida en el compuesto de la Fórmula I, es:

en el caso del tratamiento de partes de plantas, por ejemplo, hojas: de 0.1 a 10000 gramos de ingrediente activo por hectárea (g.i.a./ha), preferiblemente de 5 a 1000 g.i.a./ha, aun más preferiblemente de 5 a 100 g.i.a./ha (en el caso de aplicación por riego o por goteo, incluso es posible reducir la tasa de aplicación, especialmente cuando se utilizan sustratos inertes, como lana de roca o perlita);

en el caso del tratamiento de semillas: de 0.1 a 200 gramos de ingrediente activo (g.i.a.) por 100 kg de semilla, preferiblemente de 1 a 150 g.i.a. por 100 kg de semilla, y más preferiblemente de 2.5 a 25 g.i.a. por 100 kg de semilla.

en el caso del tratamiento del suelo: de 0.1 a 10000 gramos de ingrediente activo por hectárea (g.i.a./ha), preferiblemente de 1 a 1000 g.i.a./ha.

Estas tasas de aplicación son meramente a modo de ejemplo y no son limitantes para los fines de la invención.

En algunos casos, el compuesto de la Fórmula I, en concentraciones o tasas de aplicación particulares, también puede utilizarse como protector, regulador de crecimiento o agente para mejorar las propiedades de la planta, o como microbicidas, por ejemplo, como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluidas composiciones contra viroides) o como composiciones contra fitoplasmas MLO (organismos similares a Mycoplasma) y RLO (organismos similares a Rickettsia).

El compuesto de la Fórmula I puede intervenir en los procesos fisiológicos de las plantas y, por lo tanto, también se puede usar como regulador del crecimiento de las mismas. Los reguladores del crecimiento de las plantas pueden ejercer diversos efectos sobre estas. El efecto de las sustancias depende esencialmente del tiempo de aplicación en relación con la etapa de desarrollo de la planta, la variedad de la planta y también sobre las cantidades del ingrediente activo que se aplica a las plantas o a su entorno y sobre el tipo de aplicación. En cada caso, los reguladores del crecimiento deberían tener un efecto deseado particular en las plantas de cultivo.

Los efectos reguladores del crecimiento incluyen una germinación más temprana, una mejor emergencia, un sistema de raíces más desarrollado y/o un mejor crecimiento de las raíces, una mayor capacidad de macollamiento, retoños más productivos, una floración más temprana, mayor altura y/o biomasa de la planta, acortamiento de los tallos, mejoras en el crecimiento de los brotes, número de granos/mazorca, número de mazorcas/m², número de estolones y/o número de flores, índice de cosecha mejorado, hojas más grandes, hojas basales menos muertas, filotaxia mejorada, maduración/final de fruta más temprana, maduración homogénea, mayor duración del llenado del grano, mejor acabado de la fruta, mayor tamaño de la fruta/verdura, resistencia al brote y encamado reducido.

El rendimiento incrementado o mejorado se refiere a la biomasa total por hectárea, el rendimiento por hectárea, el peso del grano/fruto, el tamaño de la semilla y/o el peso del hectolitro, así como a la calidad mejorada del producto, que comprende:

procesabilidad mejorada relacionada con la distribución del tamaño (grano, fruta, etc.), maduración homogénea, humedad del grano, mejor molienda, mejor vinificación, mejor destilación, mayor rendimiento del jugo, capacidad de cosecha, digestibilidad, valor de sedimentación, tiempo de caída, estabilidad de la vaina, estabilidad de almacenamiento, longitud/resistencia/uniformidad mejoradas de la fibra, mejora en la calidad de la leche y/o de la carne de los animales alimentados con silo, adaptación a la cocción y a la fritura;

comprende adicionalmente una comerciabilidad mejorada relacionada con el aumento de calidad del fruto/grano, distribución de tamaño (grano, fruto, etc.), mayor vida de almacenamiento/vida útil, firmeza / suavidad, sabor (aroma, textura, etc.), grado (tamaño, forma, número de bayas, etc.), número de bayas / frutas por racimo, frescura, cobertura con cera, frecuencia de desórdenes fisiológicos, color, etc.;

además, incluye el aumento de ingredientes deseados tales como, por ejemplo, el contenido de proteína, ácidos grasos, contenido de aceite, calidad del aceite, composición de aminoácidos, contenido de azúcar, contenido de ácido (pH), relación azúcar / ácido (Brix), polifenoles, contenido de almidón, calidad nutricional, contenido/índice de gluten, contenido de energía, sabor, etc.;

y adicionalmente disminuye la presencia de ingredientes indeseados como, por ejemplo, menos micotoxinas, menos aflatoxinas, nivel de geosmina, aromas fenólicos, lacasas, polifenol oxidasas y peroxidasas, contenido de nitrato, etc.

Los compuestos reguladores del crecimiento de las plantas pueden usarse, por ejemplo, para ralentizar el crecimiento vegetativo de las mismas. Tal depresión de crecimiento es de interés económico, por ejemplo,

en el caso de las gramíneas, ya que de este modo es posible reducir la frecuencia de corte de césped en jardines ornamentales, parques e instalaciones deportivas, en los bordes de las carreteras, en los aeropuertos o en cultivos frutales. También es importante la inhibición del crecimiento de plantas herbáceas y leñosas en los bordes de las carreteras y en las proximidades de tuberías o cables aéreos, o en general en áreas donde el crecimiento vigoroso de las plantas no es deseado.

También es importante el uso de reguladores de crecimiento para la inhibición del crecimiento longitudinal del cereal. Esto reduce o elimina por completo el riesgo de encamado de las plantas antes de la cosecha. Además, los reguladores de crecimiento, en el caso de los cereales, pueden fortalecer la caña, lo que también contrarresta el encamado. El empleo de reguladores del crecimiento para acortar y fortalecer los tallos permite el despliegue de mayores volúmenes de fertilizantes para aumentar el rendimiento, sin ningún riesgo de encamado en la cosecha de cereales.

En muchas plantas de cultivo, la depresión del crecimiento vegetativo permite una siembra más densa y, por lo tanto, es posible lograr rendimientos más altos en función de la superficie del suelo. Otra ventaja de las plantas más pequeñas obtenidas de esta manera es que el cultivo y la cosecha resultan más fáciles.

La reducción del crecimiento vegetativo de la planta también puede conducir a rendimientos aumentados o mejorados porque los nutrientes y los asimilados son de mayor beneficio para la formación de flores y frutos que para las partes vegetativas de las plantas.

Alternativamente, los reguladores de crecimiento también se pueden usar para promover el crecimiento vegetativo. Esto es de gran beneficio al cosechar las partes vegetativas de la planta. Sin embargo, promover el crecimiento vegetativo también puede promover el crecimiento generativo en el sentido de que se formen más asimilados, lo que da como resultado frutos más grandes.

Además, se pueden lograr efectos beneficiosos sobre el crecimiento o el rendimiento a través de una mejor eficiencia en el uso de nutrientes, especialmente la eficiencia en el uso de nitrógeno (N), el uso de fósforos (P), eficiencia en el uso del agua, mejor transpiración, respiración y/o tasa de asimilación de CO₂. Mejor nodulación, metabolismo de Ca mejorado, etc.

Asimismo, los reguladores de crecimiento pueden usarse para alterar la composición de las plantas, lo que a su vez puede dar como resultado una mejora en la calidad de los productos cosechados. Bajo la influencia de los reguladores del crecimiento, se pueden formar frutos partenocárpicos. Además, es posible influir en el sexo de las flores. También es posible producir polen estéril, que es de gran importancia en la cría y producción de semillas híbridas.

El uso de reguladores de crecimiento puede controlar la ramificación de las plantas. Por un lado, al romper la dominancia apical, es posible promover el desarrollo de brotes laterales, que pueden ser muy deseables, particularmente en el cultivo de plantas ornamentales, también en combinación con una inhibición del crecimiento. Por otro lado, sin embargo, también es posible inhibir el crecimiento de los brotes laterales.

5 Este efecto es de particular interés, por ejemplo, en el cultivo de tabaco o de tomates.

Bajo la influencia de los reguladores de crecimiento, se puede controlar la cantidad de hojas en las plantas de manera que la defoliación de las mismas se logre en un momento deseado. Dicha defoliación desempeña un papel importante en la cosecha mecánica del algodón, pero también interesante para facilitar la cosecha en otros cultivos, por ejemplo, en la viticultura. La defoliación de las plantas también se puede realizar para reducir la

10 transpiración de las plantas antes de que sean trasplantadas.

Además, los reguladores de crecimiento pueden modular la senescencia de las plantas, lo que puede dar como resultado una prolongada duración del área foliar verde, una fase de llenado de grano más larga, una mejor calidad del rendimiento, etc.

Los reguladores de crecimiento también se pueden usar para regular la dehiscencia de la fruta. Por un lado, es

15 posible prevenir la dehiscencia prematura del fruto. Por otro lado, también es posible promover la dehiscencia de las frutas o incluso el aborto de las flores para lograr una masa deseada ("aclareo"). Además, es posible utilizar reguladores de crecimiento en el momento de la cosecha para reducir las fuerzas requeridas para separar las frutas, a fin de permitir cosechas mecánicas o facilitar la cosecha manual.

Los reguladores de crecimiento también se pueden utilizar para lograr una maduración más rápida o retardada

20 del material cosechado antes o después de la cosecha. Esto es particularmente ventajoso ya que permite un ajuste óptimo a los requisitos del mercado. Además, los reguladores de crecimiento en algunos casos pueden mejorar el color de la fruta. Igualmente, los reguladores de crecimiento también se pueden utilizar para sincronizar la maduración dentro de un cierto período de tiempo. Esto establece los requisitos previos para una cosecha mecánica o manual completa en una sola operación, por ejemplo, en el caso del tabaco, el tomate o el café.

Mediante el uso de reguladores de crecimiento, también es posible influir en el reposo de las semillas o yemas de las plantas, de forma que plantas como la piña o plantas ornamentales en viveros, por ejemplo, germinen, broten o florezcan en un momento en que normalmente no están inclinadas para hacerlo. En áreas donde hay riesgo de heladas, puede ser conveniente retrasar la gemación o la germinación de semillas con la ayuda de reguladores de crecimiento, a fin de evitar el daño resultante por las heladas tardías.

25

Finalmente, los reguladores del crecimiento pueden inducir la resistencia de las plantas a las heladas, a las sequías o a la alta salinidad del suelo. Esto permite el cultivo de plantas en regiones que normalmente no son aptas para este propósito.

5 El compuesto de la Fórmula I o la combinación contenida en el compuesto de la Fórmula I o la composición contenida en el compuesto de la Fórmula I también muestran un potente efecto de fortalecimiento en las plantas. Por lo tanto, pueden utilizarse para movilizar las defensas de la planta contra el ataque de microorganismos indeseables.

10 Las sustancias fortalecedoras de plantas (inductoras de resistencia) en el presente contexto son sustancias capaces de estimular el sistema de defensa de las plantas de tal forma que las plantas tratadas, cuando son inoculadas posteriormente con microorganismos indeseables, desarrollan un alto grado de resistencia a dichos micro-organismos.

Además, en el contexto de la presente invención, los efectos de la fisiología de las plantas comprenden lo siguiente:

15 Tolerancia al estrés abiótico, que comprende tolerancia a altas o bajas temperaturas, tolerancia a la sequía y recuperación después de estrés por sequía, eficiencia en el uso del agua (correlación con el consumo reducido de agua), tolerancia a inundaciones, estrés por ozono y tolerancia a los rayos UV, tolerancia a químicos tales como metales pesados, sales, pesticidas, etc.

20 Tolerancia al estrés biótico que comprende un aumento de la resistencia a los hongos y una mayor resistencia contra nematodos, virus y bacterias. En el contexto de la presente invención, la tolerancia al estrés biótico comprende preferiblemente una mayor resistencia a los hongos y una mayor resistencia frente a los nematodos.

25 Aumento del vigor de la planta, que comprende salud/calidad de la planta y vigor de la semilla, enraizamiento reducido, apariencia mejorada, recuperación incrementada después de periodos de estrés, pigmentación mejorada (por ejemplo, contenido de clorofila, efectos de permanecer verde, etc.) y eficiencia fotosintética mejorada.

Además, el compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I puede reducir el contenido de micotoxinas en el material cosechado y los alimentos y piensos preparados a partir del mismo. Las micotoxinas incluyen particularmente, pero no exclusivamente, lo siguiente: desoxinivalenol (DON), nivalenol, 15-Ac-DON, 3-

Ac-DON, T2- y toxina HT2, fumonisinas, zearalenonas, moniliforminas, fusarinas, diacetoxiscirpenol (DAS), beauvericina, eniatina, fusaroproliferina, fusarenol, ocratoxinas, patulina, alcaloides del cornezuelo de centeno y aflatoxinas que pueden producirse, por ejemplo, por los siguientes hongos: la especie *Fusarium*, tales como *F. acuminatum*, *F. asiaticum*, *F. avenaceum*, *F. crookwellense*, *F. culmorum*,
 5 *F. graminearum* (*Gibberella zeae*), *F. equiseti*, *F. fujikoroii*, *F. musarum*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. poae*, *F. pseudograminearum*, *F. sambucinum*, *F. scirpi*, *F. semitectum*, *F. solani*, *F. sporotrichoides*, *F. langsethiae*, *F. subglutinans*, *F. tricinctum*, *F. verticillioides* etc., y también por la especie *Aspergillus*, such as *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. nomius*, *A. ochraceus*, *A. clavatus*, *A. terreus*, *A. versicolor*, *Penicillium* spec., tales como *P. verrucosum*, *P. viridicatum*, *P. citrinum*, *P. expansum*, *P. claviforme*, *P. roqueforti*, la
 10 especie *Claviceps*, tales como *C. purpurea*, *C. fusiformis*, *C. paspali*, *C. africana*, y la especie *Stachybotrys*, entre otras.

El compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I también se puede utilizar en la protección de materiales, para la protección de materiales industriales contra el ataque y la destrucción por microorganismos
 15 fitopatógenos.

Además, el compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I se pueden usar como composiciones antiincrustantes, solos o en combinación con otros ingredientes activos.

Se entiende por materiales industriales en el presente contexto los materiales inanimados que se han preparado
 20 para su uso en la industria. Por ejemplo, los materiales industriales que han de protegerse mediante composiciones inventivas contra la alteración o destrucción microbiana pueden ser adhesivos, pegamentos, papel, papel pintado y cartón, textiles, alfombras, cuero, madera, fibras y tejidos, pinturas y artículos de plástico, lubricantes de refrigeración y otros materiales que pueden ser infectados o destruidos por microorganismos. Las partes de las plantas de producción y edificios, por ejemplo, los circuitos de agua de refrigeración, los sistemas
 25 de refrigeración y calefacción y las unidades de ventilación y aire acondicionado, que pueden verse afectadas por la proliferación de microorganismos, también pueden mencionarse dentro del alcance de los materiales a proteger. Los materiales industriales dentro del alcance de la presente invención incluyen preferiblemente adhesivos, colas, papel y cartón, cuero, madera, pinturas, lubricantes refrigerantes y fluidos de transferencia de calor, más preferiblemente madera.

El compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I pueden prevenir los efectos adversos, tales como podredumbre, descomposición, decoloración o formación de moho.

5 En el caso del tratamiento de madera, el compuesto de la Fórmula I o el compuesto de la Fórmula I en la composición que comprende opcionalmente al menos un compuesto activo compatible también se puede usar contra enfermedades fúngicas susceptibles de crecer sobre o dentro de la madera. El término "madera" significa todo tipo de especies de madera, y todo tipo de trabajo de esta madera destinada a la construcción, por ejemplo, madera sólida, madera de alta densidad, madera laminada y madera contrachapada. El método para tratar la madera según la presente invención consiste principalmente en poner en contacto una
10 composición según la invención; esto incluye, por ejemplo, la aplicación directa, pulverización, inmersión, inyección o cualquier otro medio adecuado.

El compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I también se puede utilizar para proteger productos de almacenamiento. Se entiende por productos de almacenamiento las sustancias naturales de origen vegetal o
15 animal o sus productos transformados, que sean de origen natural, y para las que se desee una protección a largo plazo.

Los productos de almacenamiento de origen vegetal, por ejemplo, plantas o partes de plantas, como tallos, hojas, tubérculos, semillas, frutas, granos, pueden protegerse recién cosechados o después del procesamiento mediante (pre)secado, humedecimiento, trituración, molienda, prensado o tostado. Los productos de almacenamiento
20 también incluyen madera, tanto no procesada como madera de construcción, postes y barreras de electricidad, o en forma de productos terminados, como muebles. Los productos de almacenamiento de origen animal son, por ejemplo, cuero, pieles y pelos. El compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I puede prevenir efectos adversos, tales como podredumbre, descomposición, decoloración o formación de moho.

25 Los microorganismos capaces de degradar o alterar los materiales industriales incluyen, por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras, algas y organismos mucilaginosos. El compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I actúan preferiblemente contra hongos, especialmente mohos y hongos que destruyen y decoloran la madera (*Ascomycetes*, *Basidiomycetes*, *Deuteromycetes* y *Zygomycetes*), y contra organismos mucilaginosos y algas.
30 Los ejemplos incluyen microorganismos de los siguientes géneros: *Alternaria*, tal como la *Alternaria tenuis*; *Aspergillus*, tal como la *Aspergillus niger*; *Chaetomium*, tal como la *Chaetomium globosum*; *Coniophora*, tal

- como la *Coniophora puetana*; *Lentinus*, tal como la *Lentinus tigrinus*; *Penicillium*, tal como la *Penicillium glaucum*; *Polyporus*, tal como la *Polyporus versicolor*; *Aureobasidium*, tal como la *Aureobasidium pullulans*; *Sclerophoma*, tal como la *Sclerophoma pityophila*; *Trichoderma*, tal como la *Trichoderma viride*; las especies *Ophiostoma*, las especies *Ceratocystis*, las especies *Humicola*, las especies *Petriella*, las especies *Trichurus*, las especies *Coriolus*, las especies *Gloeophyllum*, las especies *Pleurotus*, las especies *Poria*, las especies *Serpula* y *Tyromyces*, las especies *Cladosporium*, las especies *Paecilomyces*, las especies *Mucor*, *Escherichia*, tal como *Escherichia coli*; *Pseudomonas*, tales como *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus*, tales como *Staphylococcus aureus*, las especies *Candida* y las especies *Saccharomyces*, tales como *Saccharomyces cerevisiae*.
- 10 Además, el compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I también tiene muy buenos efectos antimicóticos. Estos tienen un amplio espectro de actividad antimicótica, especialmente contra dermatofitos y levaduras, mohos y hongos difásicos (por ejemplo, contra las especies *Candida*, tales como *Candida albicans*, *Candida glabrata*), y *Epidermophyton floccosum*, las especies *Aspergillus*, tales como *Aspergillus niger* y
- 15 *Aspergillus fumigatus*, las especies *Trichophyton*, tales como *Trichophyton mentagrophytes*, las especies *Microsporon* tales como *Microsporon canis* y *audouinii*. La enumeración de estos hongos de ninguna manera constituye una restricción del espectro micótico cubierto, y es meramente de carácter ilustrativo.
- El compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I se puede usar también para controlar hongos
- 20 patógenos importantes en el cultivo de peces y crustáceos, por ejemplo, *saprolegnia diclina* en truchas, *saprolegnia parasitica* en cangrejo de río.
- El compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I se puede utilizar tanto en aplicaciones médicas como no médicas.
- 25 El compuesto de la Fórmula I o la combinación que comprende el compuesto de la Fórmula I o la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I se puede usar como tales, en forma de sus formulaciones o las formas de uso preparadas a partir de ellas, tales como soluciones listas para usar, suspensiones, polvos humectables, pastas, polvos solubles, polvos y gránulos. La aplicación se lleva a cabo de manera habitual, por ejemplo, mediante riego, pulverización, atomización, difusión, espolvoreo,
- 30 formación de espuma, dispersión y similares. También es posible implementar los ingredientes activos mediante el método de ultra bajo volumen o inyectar una preparación del ingrediente activo o el propio

ingrediente activo directamente en el suelo. También es posible tratar las semillas de las plantas.

Es posible tratar todas las plantas y sus partes de acuerdo con la invención, preferiblemente con especies de plantas silvestres y cultivares de plantas, o aquellas obtenidas mediante métodos convencionales de reproducción biológica, tales como cruzamiento o fusión de protoplastos, y también partes de las mismas. En una realización preferida adicional se tratan plantas transgénicas y cultivares de plantas obtenidas por métodos de ingeniería genética, y sus partes, si es apropiado en combinación con métodos convencionales (Organismos Genéticamente Modificados - OMG). Los términos "partes" o "partes de plantas" ya se han explicado anteriormente. Más preferiblemente, se tratan de acuerdo con la invención las plantas de los cultivares que están disponibles comercialmente o que están en uso. Se entiende por cultivares vegetales las plantas que tienen nuevas propiedades ("rasgos") y se han obtenido mediante reproducción convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas recombinantes de ADN. Estos pueden ser cultivares, variedades, biotipos o genotipos.

El método de tratamiento de acuerdo con la invención se puede usar en el tratamiento de organismos genéticamente modificados (OGM), por ejemplo, plantas o semillas. Las plantas genéticamente modificadas (o plantas transgénicas) son plantas de las que se ha integrado un gen heterólogo de manera estable en el genoma. La expresión "gen heterólogo" significa esencialmente un gen que se proporciona o ensambla fuera de la planta y que, al introducirse en el genoma nuclear, cloroplástico o mitocondrial, proporciona a la planta transformada propiedades agronómicas nuevas u otras mejoradas mediante la expresión de una proteína o polipéptido de interés o mediante la regulación negativa o silenciamiento de otro(s) gen(es) que están presentes en la planta (utilizando por ejemplo, tecnología antisentido, tecnología de cosupresión, interferencia de ARN, tecnología de ARNi o microARN, tecnología de miARN). Un gen heterólogo que se encuentra en el genoma también se denomina transgén. Un transgén que se define por su ubicación particular en el genoma de la planta se denomina un evento de transformación o transgénico.

Las plantas y cultivares de plantas que se deben tratar preferiblemente de acuerdo con la invención incluyen todas las plantas que tienen material genético que imparten rasgos útiles particularmente ventajosos a estas plantas (ya sea que se obtengan por medios de reproducción y/o biotecnológicos).

Las plantas y cultivares de plantas que también deben tratarse preferiblemente de acuerdo con la invención son resistentes a uno o más estreses bióticos, por ejemplo, dichas plantas muestran una mejor defensa contra plagas animales y microbianas, tales como contra nematodos, insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias, virus y/o viroides.

Las plantas y cultivares de plantas que también pueden tratarse según la invención son aquellas plantas que son resistentes a uno o más estreses abióticos. Las condiciones de estrés abiótico pueden incluir, por ejemplo, sequía,

exposición a temperaturas frías, exposición al calor, estrés osmótico, inundaciones, aumento de la salinidad del suelo, exposición mineral incrementada, exposición al ozono, alta exposición a la luz, disponibilidad limitada de nutrientes nitrogenados, disponibilidad limitada de nutrientes de fósforo, evitar la sombra.

5 Las plantas y cultivares de plantas que también pueden tratarse según la invención son aquellas con características de rendimiento mejoradas. El aumento del rendimiento en dichas plantas puede ser, por ejemplo, el resultado de una mejor fisiología, crecimiento y desarrollo de la planta, tal como la eficiencia en el uso del agua, la eficiencia de retención de agua, el uso mejorado del nitrógeno, una mejor asimilación de carbono, mejor fotosíntesis, mayor eficiencia de germinación y maduración acelerada. El rendimiento también puede verse afectado por una arquitectura de planta mejorada (en condiciones de estrés y sin estrés), que incluye, entre otros,
 10 floración temprana, control de floración para la producción de semillas híbridas, vigor de las plántulas, tamaño de la planta, distancia y número de entrenudos, crecimiento de raíces, tamaño de las semillas, de la fruta y de la vaina, número de vainas o mazorcas, número de semillas por vaina o mazorca, masa de las semillas, relleno mejorado de las semillas, dispersión reducida de las semillas, dehiscencia reducida de las vainas y resistencia al encamado. Otros rasgos de rendimiento incluyen la composición de semillas, tal como el contenido y la
 15 composición de carbohidratos, por ejemplo, del algodón o el almidón, el contenido de proteína, el contenido y la composición del aceite, el valor nutricional, la reducción de compuestos antinutricionales, una mejor procesabilidad y una mejor estabilidad durante el almacenamiento.

Las plantas que pueden tratarse de acuerdo con la invención son plantas híbridas que ya expresan la característica de la heterosis o el vigor híbrido que da como resultado un mayor rendimiento, vigor, salud
 20 y resistencia frente a estreses bióticos y abióticos) en general.

Las plantas o cultivares (obtenidos por métodos biotecnológicos de plantas tales como la ingeniería genética) que pueden tratarse según la invención son plantas tolerantes a los herbicidas, es decir, plantas que se han hechos tolerantes a uno o más herbicidas determinados. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contengan una mutación que
 25 confiera dicha tolerancia a los herbicidas.

Las plantas o cultivares (obtenidos por métodos de biotecnología vegetal tales como la ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas hechas resistentes al ataque de ciertos insectos objetivo. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o por selección de plantas que contengan una mutación que confiera
 30 dicha resistencia a los insectos.

Las plantas o cultivares (obtenidos por métodos de biotecnología vegetal tales como la ingeniería genética) que también pueden tratarse de acuerdo con la invención son tolerantes a los estreses abióticos. Dichas plantas se pueden obtener por transformación genética, o por selección de plantas que contengan una mutación que confiera dicha resistencia al estrés.

- 5 Las plantas o cultivares de plantas (obtenidos mediante métodos de biotecnología vegetal, tales como la ingeniería genética) que también pueden tratarse según la invención muestran una cantidad, calidad y/o estabilidad de almacenamiento alterada del producto cosechado y/o propiedades alteradas de ingredientes específicos del producto cosechado.

- 10 Las plantas o cultivares de plantas (que se pueden obtener mediante métodos de biotecnología vegetal tales como la ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tales como las plantas de algodón con características de fibra alteradas. Estas plantas se pueden obtener por transformación genética, o por selección de plantas que contengan una mutación que confiera tales características de fibra alteradas.

- 15 Las plantas o cultivares (que se pueden obtener mediante métodos de biotecnología vegetal tales como la ingeniería genética) que también se pueden tratar según la invención son plantas, tales como colza o plantas Brassica afines, con características del perfil de aceite alteradas. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera tales características alteradas del perfil del aceite.

- 20 Las plantas o cultivares (que se pueden obtener mediante métodos de biotecnología vegetal tales como la ingeniería genética) que también se pueden tratar según la invención son plantas tales como la colza o plantas Brassica afines, con características de dehiscencia de semillas alteradas. Dichas plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante la selección de plantas que contengan una mutación que confiera tales características alteradas de dehiscencia de semillas e incluyen plantas tales como la colza oleaginosa con dehiscencia de semillas retardada o reducida.

- 25 Las plantas o cultivares (que se pueden obtener mediante métodos de biotecnología vegetal tales como la ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tales como la del tabaco, con patrones de modificación de proteína postraduccionales alterados.

La invención descrita en la presente divulgación se elaborará ahora con la ayuda de Esquemas y Ejemplos no limitativos.

La presente invención se describirá ahora con ejemplos específicos, aunque no limitados a ellos.

EJEMPLOS DE QUÍMICA:

EJEMPLO 1: Preparación de ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)acetilo)piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)imino)dimetil- λ^6 -sulfanona

5 (Compuesto 6)

Paso A: Preparación de 2-bromo de etilo-1,3-tiazol-4-carboxilato

A una solución de etil 2-aminotiazol-4-carboxilato (100 g, 581 mmol) y bromuro de cobre (II) (195 g, 871 mmol) en acetonitrilo (1 L), se agregó terc-butilonitrito (104 ml, 871 mmol) gota a gota a 0° C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 25° C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1 L) y agua (3 L) y se acidificó a pH 2 utilizando 1N ácido clorhídrico. Las capas fueron separadas; la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (500 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante recristalización con hexano para obtener 2-bromo de etilo-1,3-tiazol-4-carboxilato (115 g, 84% de rendimiento).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H) MS: m/z = 235.90. [M+1].

Paso B: Preparación de etil 2-(1-(terc-butoxicarbonilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)tiazol-4-carboxilato

A cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (9.46 g, 13.5 mmol), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (100 g, 323 mmol) y una solución de carbonato de sodio (86 g, 809 mmol) en agua (100 ml) se les agregó consecutivamente a una solución de 2-bromotiazol de etilo-4-carboxilato (63.6 g, 270 mmol) en dioxano (200 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 85° C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25° C, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 25% acetato de etilo y hexano como eluyente para dar etil 2-(1-(terc-butoxicarbonilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il) tiazol-4-carboxilato (50 g, 55% de rendimiento).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 9H), 1.24-1.28 (m, 3H). MS: m/z = 339 [M+1].

Paso C: Preparación de etil 2-(1-(terc-butoxicarbonilo)piperidina-4-il)tiazol-4-carboxilato

A una solución de etil 2-(1-(terc-butoxicarbonilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)tiazol-4-carboxilato (12.8 g, 37.8 mmol) en etanol (200 ml), se agregó una suspensión de 10% paladio sobre carbón (16.1 g, 15.1 mmol) en etanol (100 ml). La mezcla de reacción se mantuvo bajo una presión de hidrógeno de 70 bar a 65° C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25° C y se filtró. El filtrado se concentró para obtener etil 2-(1-(terc-butoxicarbonilo)piperidina-4-il)tiazol-4-carboxilato (9.3 g, 72% de rendimiento).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.20-3.27 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.53 (ddd, *J* = 24.7, 12.2, 4.1 Hz, 2H), 1.37-1.43 (m, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS: *m/z* = 341.10 [M+1].

Paso D: Preparación de terc-butilo 4-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato

A una solución agitada de etil 2-(1-(terc-butoxicarbonilo)piperidina-4-il)tiazol-4-carboxilato (30 g, 88 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml), se agregó borohidruro de sodio (16.6 g, 441 mmol) y se calentó a 60° C. A la mezcla de reacción se agregó metanol (40 ml) lentamente, se inactivó con una solución de cloruro de amonio (200 ml) y se extrajo dos veces con diclorometano (200 ml). La capa combinada de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 4-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (21 g, 80% de rendimiento).

MS: *m/z* = 299.401 [M+1].

Paso E: Preparación de terc-butilo 4-(4-formil tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato

A una solución de terc-butilo 4-(4-(hidroximetilo)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (8.4 g, 28.2 mmol) en diclorometano (350 ml), se agregó Periodinano de Dess-Martin (23.8 g, 56.3 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 12 horas a 25° C y se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (200 ml), la capa combinada de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener terc-butilo 4-(4-formil tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (5.3 g, 52% de rendimiento).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.04 (dd, *J* = 12.7, 1.8 Hz, 2H), 1.56 (ddd, *J* = 24.6, 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.38-1.43 (m, 9H). MS: *m/z* = 297.385 [M+1].

Paso F: Preparación de terc-butilo (E/Z)-4-(4-((hidroxiimino)metil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato

A una solución agitada de hidrocloruro de hidroxilamina (0.56 g, 8.1 mmol) en etanol (15 ml), se agregó piridina (1.3 ml, 16.2 mmol). Después de 10 minutos, se agregó terc-butilo 4-(4-formil tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (2 g, 6.7 mmol) y se agitó durante 1 hora a 25° C. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa combinada de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener terc-butilo (E/Z)-4-(4-((hidroxiimino)metil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (2 g, 95% de rendimiento).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.05-11.09 (1H), 8.49-7.96 (1H), 7.87-7.54 (1H), 3.99 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.01 (dd, J = 12.8, 2.1 Hz, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). MS: m/z = 312.400 [M+1].

Paso G: Preparación de terc-butilo 4-(4-(5-(2-bromo-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato

A una solución agitada de terc-butilo (E)-4-(4-((hidroxiimino)metil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (16 g, 51.4 mmol) en acetato de etilo (300 ml), se agregó N-clorosuccinimida (10.29 g, 77 mmol) seguido de la adición de bicarbonato de sodio (30.2 g, 360 mmol). A la mezcla de reacción se agregaron 1-bromo-3-fluoro-2-vinilbenceno (10.33 g, 51.4 mmol) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65° C durante 3 horas, se enfrió a 15° C y se inactivó con agua. la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml). La capa combinada de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 30% acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener terc-butilo 4-(4-(5-(2-bromo-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (20 g, 6.01 mmol, 76% de rendimiento). MS: m/z = 511.80 [M+1].

Paso H: Preparación de terc-butilo 4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato

A una solución agitada de terc-butilo 4-(4-(5-(2-bromo-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (12 g, 23.51 mmol) en tolueno (150 ml) se agregó iminodimetil-λ⁶-sulfanona (2.19 g, 23.51 mmol) seguido de terc-butoxido de sodio (2.71 g, 28.2 mmol) a 25° C. La mezcla de reacción fue desgasificada con gas nitrógeno durante 10 minutos, después se agregaron tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (1.08 g, 1.18 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.36 g, 2.35 mmol) y se calentó a 120° C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó y purificó mediante cromatografía en columna utilizando 60% acetato de etilo en n-hexano como eluyente para obtener terc-butilo 4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno)amino)-6-

fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (10.2 g, 19.52 mmol, 83% de rendimiento).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 10.7, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.17-3.30 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H), 2.91-2.96 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 1.57 (qd, *J* = 12.1, 4.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). MS: *m/z* = 523.70 [M+1].

Paso I: Preparación de ((3-fluoro-2-(3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)imino)dimetil- λ^6 -sulfanona

A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (10.2 g, 20 mmol) en diclorometano (200 ml), se agregó ácido trifluoroacético (50 ml, 145 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 1 hora, se concentró y se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml) y la capa combinada de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener ((3-fluoro-2-(3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)imino)dimetil- λ^6 -sulfanona (3 g). MS: *m/z* = 423.30 [M+1].

Paso J: Preparación de ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)acetilo)piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)imino)dimetil- λ^6 -sulfanona

A una solución de ((3-fluoro-2-(3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)imino)dimetil- λ^6 -sulfanona (3 g, 7.10 mmol) y 2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)ácido acético (1.48 g, 7.10 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml), se agregaron (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]3-óxido de piridinio (HATU) (2.97 g, 7.81 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6.2 ml, 35.50 mmol) y se agitó durante 1 hora a 25° C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), el sólido se filtró y se secó. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 70% acetato de etilo en n-hexano para obtener ((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)acetilo)piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)imino)dimetil- λ^6 -sulfanona (3.7 g, 6.04 mmol, 81% de rendimiento).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.19 (td, *J* = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.13 (dd, *J* = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.20-5.34 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 16.5, 13.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 3H), 2.10 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H). MS: *m/z* = 613.30 [M+1].

EJEMPLO 2: Preparación de 1-bromo-3-fluoro-2-vinilbenceno

A una solución agitada de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (20.0 g, 99 mmol) en acetato de etilo (500 ml), se agregó bromuro de metiltrifenilfosfonio (42.2 g, 118 mmol) a 0° C seguido de la adición de hidruro de sodio (5.91 g, 148 mmol) en porciones bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 25° C y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una solución de salmuera, se secó y se llevó al siguiente paso sin destilación. GC-MS: m/z = 200 [M+].

Ejemplo 3: Preparación de (2-(3-(2-(1-(2-(3, 5-bis (difluorometil)-1H-pirazol-1-il) acetilo) piperidina-4-il) tiazol-4-il)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-3-clorofenil) (imino) (metil)-λ⁶-sulfanona (Compuesto 3)

10 Paso A: Terc-butilo 4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio) fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato.

A una solución de terc-butilo (E)-4-(4-((hidroxiimino)metil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (3.04 g, 9.75 mmol) en acetato de etilo (100 ml), se agregaron (3-cloro-2-vinilfenilo)(metil)sulfano (1.5 g, 8.12 mmol) N-clorosuccinimida (1.63 g, 12.18 mmol), bicarbonato de sodio (4.78 g, 56.9 mmol) y agua (25 ml). La mezcla resultante se agitó a 60° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). El acetato de etilo se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía de combinación ultrarrápida para obtener terc-butilo 4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (1.806 g, 3.65 mmol, 45% de rendimiento). MS: m/z = 494.20 [M+1].

20 **Paso B: 5-(2-cloro-6-(metiltio) fenilo)-3-(2-(piperidina-4-il) tiazol-4-il)-4, 5-dihidroisoxazol.**

A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio) fenilo)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il) tiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato (0.58 g, 1.174 mmol) en DCM (25 ml), se agregó trifluoro ácido acético (0.452 ml, 5.87 mmol) frío. La mezcla resultante se agitó a 25° C durante 3 horas. La masa de reacción se evaporó para obtener 5-(2-cloro-6-(metiltio) fenilo)-3-(2-(piperidina-4-il) tiazol-4-il)-4, 5-dihidroisoxazol (0.46 g, 1.17 mmol, 100% de rendimiento).

Paso C: 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-il)etan-1-ona.

A una solución de 5-(2-cloro-6-(metiltio)fenilo)-3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol (0.21 g, 0.53 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.09 ml, 0.53 mmol).

A la masa de reacción se agregaron secuencialmente 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ácido acético (0.12 g, 0.53 mmol), (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]hexafluorofosfato de piridinio-3-óxido y (hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametilo uronio) (0.30 g, 0.80 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de combinación ultrarrápida para obtener 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-il)etan-1-ona (0.13 g, 0.21 mmol, 39% de rendimiento).

MS: $m/z = [M+1]$.

10 Paso D: Preparación de (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetilo)piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-3-clorofenil)(imino)(metil)-λ⁶-sulfanona.

A una solución de 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-il)etan-1-ona (0.12 g, 0.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se agregaron diacetoxiyodo benceno (0.13 g, 0.4 mmol) y carbamato de amonio (0.03 g, 0.4 mmol).

15 La mezcla resultante se agitó a 25° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). El acetato de etilo se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía de combinación ultrarrápida para obtener (2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetilo)piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-3-clorofenil)(imino)(metil)-λ⁶-sulfanona (0.05 g, 0.08 mmol, 41% de rendimiento).

20 MS: $m/z = 633.15 [M+1]$.

EJEMPLO 4: Preparación de (3-cloro-2-vinilfenil)(metil)sulfano

Paso A: Preparación de 2-cloro-6-(metiltio) benzaldehído

A una solución de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (0.5 g, 3.15 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml), se agregó metanetiolato de sodio (0.22 g, 3.15 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se calentó a 25° C y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo (35 ml). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera y se evaporó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de combinación ultrarrápida para obtener 2-cloro-6-(metiltio)benzalaldehído (0.33 g, 1.77 mmol, 56% de rendimiento). MS: $m/z = [M+1]$.

Paso B: Preparación de (3-cloro-2-vinilfenil)(metil)sulfano

A una solución de 2-cloro-6-(metiltio)benzaldehído (8 g, 42.9 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml), se agregaron hidruro de sodio (4.63 g, 193 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (22.97 g, 64.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). El acetato de etilo se evaporó y el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de combinación ultrarrápida para obtener (3-cloro-2-vinilfenilo)(metil)sulfano (5.54 g, 30.0 mmol, 70% de rendimiento).

MS: $m/z = [M+1]$.

Ejemplo 5: Preparación de N-((E)-(3-cloro-2-((R)-3-(2-(1-(2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)acetilo)piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)(metil)- λ^4 -sulfaneilideno) cianamida (Compuesto 69)

Paso A: Preparación de terc-butilo 4-(4-(5-(2-bromo-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il) tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato

A una solución agitada de terc-butilo (E/Z)-4-(4-((hidroxiimino)metil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (3.04 g, 9.75 mmol), en acetato de etilo (145 ml) se agregó N-clorosuccinimida (NCS) (1.627 g, 12.18 mmol) seguido de bicarbonato de sodio (4.78 g, 56.9 mmol). A la mezcla de reacción se agregaron (3-cloro-2-vinilfenilo)(metil)sulfano y agua (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65° C durante 3 horas, se enfrió a 15° C y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml). La capa combinada de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 30% acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener terc-butilo 4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (1.81 g, 3.65 mmol, 45% de rendimiento) MS: $m/z = 494.00 [M+1]$.

Paso B: Preparación de ((3-fluoro-2-(3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)imino)dimetil- λ^6 -sulfanona

A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (0.58 g, 1.17 mmol) en diclorometano (25 ml), se agregó ácido trifluoroacético (0.94 ml, 11.74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 1 hora, se concentró y se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 ml) y la capa combinada de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 5-(2-cloro-6-(metiltio)fenil)-3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol (0.46 g, 1.17 mmol, 90% de rendimiento). MS: $m/z = 394 [M+1]$.

Paso C: Preparación de 1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona.

A una solución de 5-(2-cloro-6-(metiltio)fenilo)-3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol (0.21 g, 0.53 mmol) y 2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)ácido acético (0.11 g, 0.53 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se agregaron (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]hexafluorofosfato de piridinio 3-óxido, (hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametilo uronio) (HATU) (0.30 g, 0.80 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.46 ml, 2.67 mmol) y se agitó durante 1 hora a 25° C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml), el sólido se filtró y se secó. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna usando 70% acetato de etilo en n-hexano para obtener 1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (0.13 g, 0.21 mmol, 40% de rendimiento).

Paso D: Preparación de N-((E)-(3-cloro-2-((R)-3-(2-(1-(2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)acetilo)piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)(metil)- λ^4 -sulfaneilideno)cianamida

A una solución de 1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(metiltio)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (0.5 g, 0.86 mmol) en metanol (10 ml), se agregaron cianimida (0.08 g, 1.88 mmol) y diacetoxiyodo benceno (0.61 g, 1.88 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25° C durante 12 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). El acetato de etilo se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 75% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener N-((Z)-(3-cloro-2-((S)-3-(2-(1-(2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)acetilo)piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)fenilo)(metil)- λ^4 -sulfanilideno)cianamida (44 mg, 0.07 mmol, 9% de rendimiento).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 6.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 36.8, 17.0 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 17.5, 11.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 17.6, 11.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.85 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.90-1.71 (1H), 1.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H). MS: m/z = 394 [M+1]. 624.098

Ejemplo 6: Preparación de (3-cloro-2-vinilfenilo)(metil)sulfano

Paso A: 2-cloro-6-(metiltio)benzaldehído

A una solución de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (4.0 g, 25.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (32 ml), se agregó metanetiolato de sodio (17.68 g, 37.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25° C durante 4 horas. La reacción se inactivó con una solución de tiosulfato de sodio saturado (Na₂S₂O₃) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (80 ml). El acetato de etilo se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 35% de acetato de etilo y n-hexano como eluyente para obtener 2-cloro-6-(metiltio) benzaldehído (2.64 g, 14.13 mmol, 56% de rendimiento).

Paso B: Preparación de (3-cloro-2-vinilfenilo)(metil)sulfano

A una solución agitada de 2-cloro-6-(metiltio) benzaldehído (8 g, 42.9 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml), se agregó bromuro de metiltrifenilfosfonio (22.97 g, 64.3 mmol) a la masa de reacción. A esto se agregó hidruro de sodio (4.63 g, 193 mmol) en porciones bajo atmósfera de nitrógeno a 0° C. La mezcla de reacción se calentó a 25° C y se agitó durante 2 horas. La masa de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una solución de salmuera, se secó y se llevó al siguiente paso sin destilación. GC-MS: m/z = 184.

EJEMPLO 7: Preparación de 1-(4-(4-(5-(6-fluoro-2-metil-2-oxido-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-7-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (Compuesto 32)

Paso A: Preparación de terc-butilo 4-(4-(5-(6-fluoro-2-metil-2-oxido-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-7-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il) tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato

A una solución agitada de terc-butilo (E)-4-(4-((hidroxiimino)metil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (0.37 g, 1.18 mmol) en acetato de etilo (300 ml) se agregó N-clorosuccinimida (0.17 g, 1.30 mmol) seguido de la adición de bicarbonato de sodio (6.96 g, 8.28 mmol). A la mezcla de reacción se agregaron 6-fluoro-2-metil-7-vinil-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido (0.25 g, 1.18 mmol) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65° C durante 3 horas, se enfrió a 15° C y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml). La capa combinada de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 30% acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener terc-butilo 4-(4-(5-(6-fluoro-2-metil-2-oxido-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-7-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (140 mg, 23% de rendimiento). MS: m/z = 521.10 [M+1].

Paso B: Preparación de 6-fluoro-2-metil-7-(3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido

A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-(6-fluoro-2-metil-2-oxido-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-7-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (140 mg, 0.27 mmol) en diclorometano (5 ml), se agregó ácido trifluoroacético (0.52 ml, 6.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 1 hora, se concentró y se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml) y la capa combinada de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 6-fluoro-2-metil-7-(3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido (110 mg, 97% de rendimiento). MS: m/z = 413.00 [M+1].

Paso C: Preparación de 1-(4-(4-(5-(6-fluoro-2-metil-2-oxido-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-7-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il) etan-1-ona

A una solución de 6-fluoro-2-metil-7-(3-(2-(piperidina-4-il)tiazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido (110 mg, 0.26 mmol) y 2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)ácido acético (55 mg, 0.26 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se agregaron (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]hexafluorofosfato de piridinio-3-óxido, (HATU) (120 mg, 0.313 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.2 ml, 0.7 mmol), y se agitó durante 1 hora a 25° C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), el sólido se filtró y se secó. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 10% metanol en acetato de etilo como eluyente para obtener 1-(4-(4-(5-(6-fluoro-2-metil-2-oxido-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-7-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tiazol-2-il)piperidina-1-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.02-7.30 (m, 3H), 6.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 11.4, 8.2 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 17.2 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.23-3.43 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 1H) MS: m/z = 628.95 [M+1].

EJEMPLO 8: Preparación de 6-fluoro-2-metil-7-vinilo-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido

Paso A: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-((metiltio)metil)anilina

A una solución de 2-bromo-3-fluoroanilina (7 g, 36.8 mmol) en diclorometano (140 ml), se agregó N-clorosuccinimida (4.92 g, 36.8 mmol) a -78° C durante 10 minutos seguido de la adición de dimetilsulfano (8.08 ml, 111 mmol) a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó trimetilamina (10.27 ml, 73.7 mmol) y se dejó calentar a 25° C. La mezcla de reacción se disolvió en

acetonitrilo (140 ml), se agregó trietilamina (10.27 ml, 73.7 mmol) y se calentó a 100° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró para obtener 2-bromo-3-fluoro-6-((metiltio)metil)anilina (5 g, 54% de rendimiento).

5 Paso B: Preparación de 7-bromo-6-fluoro-2-metil-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido

- A una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-6-((metiltio)metil)anilina (5 g, 19.99 mmol) en diclorometano (120 ml), se agregó N-clorosuccinimida (2.67 g, 19.99 mmol) a -40° C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se le agregó 10% hidróxido de sodio (40 ml) y se calentó a 25° C; se agregó agua (150 ml) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se enfrió de nuevo a -40° C y se agregó ácido metacloroperoxibenzoico (4.93 g, 19.99 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25° C y se agitó durante 1 hora. La masa de reacción se lavó con tiosulfato de sodio y una solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentraron y purificaron mediante cristalización con diclorometano-hexano para obtener 7-bromo-6-fluoro-2-metil-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido (1.7 g, 6.44 mmol, 32% de rendimiento)
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.19-7.23 (m, 1H), 6.60-6.64 (m, 1H), 5.09 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 4.9 Hz, 3H) MS: m/z = 265.85[M+1].

Paso C: Preparación de 6-fluoro-2-metil-7-vinilo-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido

- A una solución de 7-bromo-6-fluoro-2-metil-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido (1.2 g, 4.54 mmol) en dioxano (16 ml) y agua (4.00 ml), se agregaron viniltrifluoroborato de potasio (1.22 g, 9.09 mmol) y carbonato de cesio (3.70 g, 11.36 mmol). La masa de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y luego se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II) (0.33 g, 0.45 mmol), y el nitrógeno se purgó durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 150° C durante 1.5 horas en microondas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en
- 25 hexano como eluyente para obtener 6-fluoro-2-metil-7-vinilo-3H-2λ⁴-benzo[c]isotiazol-2-óxido (250 mg, 26% de rendimiento). MS: m/z = 211.85 [M+1].

Tabla No 1:- Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito en los Ejemplos 1 a 8.

Compd. No.	Compound Name	Analytical data
------------	---------------	-----------------

1	5-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04-8.10 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 8.1, 3.4 Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 6.93 (td, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.78-4.98 (m, 3H), 4.36 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.79-4.00 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 17.4, 11.7 Hz, 1H), 3.38-3.44 (m, -1H), 3.28 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.80 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.56-1.60 (m, 1H); LCMS (M+1):662.1
2	3-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04-8.10 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 8.1, 3.4 Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 6.93 (td, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.78-4.98 (m, 3H), 4.36 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.79-4.00 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 17.4, 11.7 Hz, 1H), 3.38-3.44 (m, -1H), 3.28 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.80 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.56-1.60 (m, 1H); LCMS (M+1):662
3	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetil)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(imino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.04-8.08 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.62 (td, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 6.89-7.30 (m, 4H), 5.39 (dd, J = 32.9, 17.2 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 40.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.79-3.98 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 17.2, 11.9 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 14.9 Hz, 1H); LCMS (M+1):633.15
4	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetil)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.04-8.08 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.62 (td, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 36.2, 17.1 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 39.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.79-3.98 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 17.5, 11.9 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.28 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.22-3.23 (m, 3H), 2.65-2.88 (m, 1H), 2.26 (d, J = 48.2 Hz, 3H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):615.15
5	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetil)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98-8.09 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 6.86 (dt, J = 34.1, 11.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 36.8, 17.0 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.89-4.05 (m, 2H), 3.36-3.80 (m, 3H), 3.29 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.23-3.32 (m, 3H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.17 (d, J = 22.3 Hz, 3H), 2.11 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.55 (t, J = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):629.2
6	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetil)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.19 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.13 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.20-5.34 (m, 2H), 4.36 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 16.5, 13.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.11 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 3H), 2.10 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H); LCMS (M+1):613.2

7	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 14.9, 8.1 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 43.5, 17.1 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 16.9, 12.5 Hz, 1H), 3.38-3.51 (m, 3H), 3.12 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 2.86 (s, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.78 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+1):667.05
8	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.7, 8.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 14.5, 9.4 Hz, 1H), 5.03-5.10 (m, 2H), 4.37 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 16.9, 12.7 Hz, 1H), 3.35-3.51 (m, 2H), 3.24 (d, J = 28.4 Hz, 1H), 3.10-3.21 (m, 6H), 2.79 (s, 1H), 2.06 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.80-1.60 (1H), 1.54 (s, 1H); LCMS (M+1):545.1
9	((2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50-7.51 (m, 1H), 7.19 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.03-5.23 (m, 2H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94-4.03 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.37 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 23.2, 11.0 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 2.81 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.55 (qd, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):565.05
10	((2-(3-(2-(1-(2-(2H-indazol-2-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.93-7.03 (m, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.19-3.98 (1H), 3.70 (dd, J = 16.9, 12.5 Hz, 1H), 3.39-3.52 (m, 3H), 3.12 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 2.84 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.87-1.68 (1H), 1.68-1.47 (1H); LCMS (M+1):581
11	3-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15-8.16 (m, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 16.7, 12.6 Hz, 1H), 3.37-3.51 (m, 3H), 3.12 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H); LCMS (M+1):659.9
12	1-(2-(4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (td, J = 12.3, 7.3 Hz, 3H), 7.17-7.28 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.36-6.44 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.2, 9.3 Hz, 1H), 4.83-4.99 (m, 2H), 4.36 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 16.7, 12.3 Hz, 1H), 3.36-3.52 (m, 2H), 3.27 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J =

	(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	4.9 Hz, 6H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 23.7, 12.2 Hz, 2H), 1.79 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H); LCMS (M+1):626.95
13	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.19 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 17.0 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.34-3.51 (m, 2H), 3.11-3.25 (m, 7H), 2.80 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.05-2.09 (m, 8H), 1.49-1.77 (m, 2H); LCMS (M+1):559.15
14	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 6.85-6.96 (m, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.12-5.26 (m, 2H), 4.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 16.6, 13.0 Hz, 1H), 3.37-3.51 (m, 1H), 3.39 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.11 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.66-2.93 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 3H), 1.98-2.19 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 1H), 1.46-1.58 (m, 1H); LCMS (M+1):640.15
15	5-bromo-1-(2-(4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55-8.56 (m, 1H), 8.33-8.34 (m, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 14.9, 8.3 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.2, 9.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 17.0, 12.6 Hz, 1H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.30-3.30 (1H), 3.12 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 2.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H); LCMS (M+1):663
16	((3-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (s, 1H), 6.86-7.30 (m, 7H), 5.61-5.74 (m, 1H), 5.38 (q, J = 16.7 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.80-3.97 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 3H), 3.14-3.23 (m, 6H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.09 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H); LCMS (M+1):613.05
17	dimetil((3-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 5.64 (dd, J = 10.8, 8.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 36.7, 17.1 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.80-4.03 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 3H), 3.18 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 2.72-2.88 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 12.2, 3.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):595
18	((3-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.18 (m, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.86-6.89 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.63 (dd, J = 10.8, 8.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 34.4, 16.7 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.30-3.34 (m, 3H), 3.16-3.22 (m, 6H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.01-2.09 (m,

	ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	8H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.52 (ddd, J = 24.6, 12.0, 3.8 Hz, 1H); LCMS (M+1):541.05
19	1-(4-(4-((5S)-5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 6.48-6.53 (m, 2H), 6.02 (dd, J = 11.8, 9.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 16.4, 12.7 Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.80 (dd, J = 20.8, 11.9 Hz, 1H), 1.56 (qd, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H); LCMS (M+1):610.95
20	1-(4-(4-((5R)-5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 6.49-6.54 (m, 2H), 6.01 (dd, J = 11.6, 10.1 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 4H), 3.38 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.17-2.20 (m, 3H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.80 (qd, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.56 (qd, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H); LCMS (M+1):610.95
21	1-(4-(4-(5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 6.48-6.53 (m, 2H), 6.02 (dd, J = 11.8, 9.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 16.4, 12.7 Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.80 (dd, J = 20.8, 11.9 Hz, 1H), 1.56 (qd, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H); LCMS (M+1):610.95
22	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(3-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.59 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 5.67 (dd, J = 11.0, 8.6 Hz, 1H), 4.85-4.94 (m, 2H), 4.58 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.36-3.46 (m, 3H), 3.13-3.33 (m, 4H), 2.85 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.14-2.34 (m, 8H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.22-1.33 (m, 2H), 0.83-0.89 (m, 1H); LCMS (M+1):567.05
23	2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(3-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.60 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.68 (dd, J = 11.0, 8.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 21.5, 16.0 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.40-3.49 (m, 3H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.16-2.32 (m, 6H), 1.76-1.84 (m, 3H), 1.25-1.29 (m, 2H); LCMS (M+1):621.1

24	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(3-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.61 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.53-7.07 (m, 6H), 5.68 (dd, J = 11.0, 8.6 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 16.8 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.40-3.46 (m, 3H), 3.29-3.37 (m, 2H), 3.17 (td, J = 12.3, 6.7 Hz, 2H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.17-2.32 (m, 6H), 1.75-1.91 (m, 2H); LCMS (M+1):639.1
25	((2-(3-(2-(1-(2-(1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.54 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71-6.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.17 (dd, J = 12.5, 9.2 Hz, 1H), 5.02-5.11 (m, 2H), 4.63 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.22-3.34 (m, 2H), 3.09 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 2.94 (d, J = 14.7 Hz, 3H), 2.85 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.13-2.18 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H); LCMS (M+1):530.95
26	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.52 (s, 1H), 7.16 (td, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 6.53-7.05 (m, 5H), 6.23 (dd, J = 12.4, 9.3 Hz, 1H), 5.14-5.16 (m, 2H), 4.59 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 16.7, 12.4 Hz, 1H), 3.30-3.43 (m, 3H), 3.11 (ddd, J = 26.6, 12.7, 6.9 Hz, 2H), 2.89-3.01 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 6H), 1.79-1.92 (m, 2H); LCMS (M+1):657
27	1-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.15 (m, J = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 12.5, 9.5 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 26.6, 15.9 Hz, 2H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.07 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 16.7, 9.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.27-3.42 (m, 3H), 3.04-3.15 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.17-2.31 (m, 7H), 1.75-1.82 (m, 2H); LCMS (M+1):639
28	3-bromo-5-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 12.5, 9.2 Hz, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.74 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.87-2.94 (m, 4H), 2.17-2.30 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H); LCMS (M+1):671.8
29	1-(2-(4-(4-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.71 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.17 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 12.4, 9.0 Hz, 1H), 4.80-4.83 (m, 2H), 4.62 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.92 (d, J = 15.0 Hz,

	(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	4H), 2.23 (d, J = 44.3 Hz, 2H), 2.06-1.87 (1H), 1.83 (d, J = 3.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):625.95
30	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.17 (ddd, J = 26.1, 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.48 (m, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.82-6.92 (m, 1H), 4.94-4.99 (m, 2H), 4.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.78-3.83 (m, 2H), 3.37 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.21-3.33 (m, 3H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 3H), 1.69-1.81 (m, 3H); LCMS (M+1):547.05
31	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.48 (s, 1H), 7.16 (td, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53-7.02 (m, 4H), 6.18 (dd, J = 12.5, 9.2 Hz, 1H), 5.13-5.16 (m, 2H), 4.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 16.7, 9.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.87-2.94 (m, 4H), 2.24 (dd, J = 32.1, 13.4 Hz, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H); LCMS (M+1):631.1
32	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5S)-5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.02-7.30 (m, 3H), 6.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 11.4, 8.2 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 17.2 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.23-3.43 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 1H); LCMS (M+1):628.95
33	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5R)-5-(6-fluoro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.62 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 6.69-6.91 (m, 3H), 6.53 (dd, J = 10.1, 7.9 Hz, 1H), 6.15-6.21 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.67-4.52 (1H), 4.45 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 16.6, 10.0 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 16.6, 12.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 5H), 2.96 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.99-1.78 (2H); LCMS (M+1):629.1
34	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5S)-5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.90-7.32 (m, 5H), 6.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.9, 7.7 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 35.8, 17.0 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.81-4.06 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.23-3.40 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.08 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):610.9
35	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5R)-5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.04-7.34 (m, 4H), 6.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 5.40 (q, J = 17.0 Hz, 2H), 4.96-5.02 (m, 1H), 4.57 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96-4.05

	ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	(m, 1H), 3.81 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 3.24-3.41 (m, 3H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):611.15
36	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.90-7.32 (m, 6H), 6.73 (td, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.1, 8.2 Hz, 1H), 5.40 (q, J = 17.4 Hz, 2H), 4.99 (dd, J = 17.6, 4.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.77-4.05 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 3H), 3.24-3.42 (m, 3H), 2.68-2.87 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H); LCMS (M+1):610.85
37	N-((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)(metilo)(oxo)-l6-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 7.59-7.75 (m, 2H), 6.89-7.30 (m, 3H), 6.62-6.73 (m, 1H), 6.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.30-5.37 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.92-4.07 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 3H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H); LCMS (M+1):643
38	(Z)-N-((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12-8.00 (1H), 7.98-7.86 (1H), 7.83-7.72 (1H), 7.65-7.43 (1H), 7.40-7.30 (1H), 7.20-7.09 (1H), 6.21-6.09 (1H), 5.11-4.95 (2H), 4.42-4.30 (1H), 4.09-3.87 (2H), 3.70-3.39 (1H), 3.27-3.12 (2H), 3.12-2.94 (3H), 2.86-2.68 (1H), 2.17-2.01 (2H), 2.00-1.82 (3H), 1.77-1.61 (1H), 1.60-1.44 (1H); LCMS (M+1):540.1
39	N-((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(oxo)-l6-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.85 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 7.59-7.75 (m, 2H), 6.62-6.73 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.84-4.07 (m, 2H), 3.36-3.59 (m, 4H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.21 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 2.03-2.14 (m, 3H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.57 (qd, J = 12.2, 3.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):625.1
40	(E)-N-((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (m, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 10.2, 8.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16-6.21 (m, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 3.62 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.12 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.22 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.55-1.58 (m, 1H); LCMS (M+1):608.15
41	(Z)-N-((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (m, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 10.2, 8.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16-6.21 (m, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 3.62

	dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-14-sulfaneilideno)cianamida;	(q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.12 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.22 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.55-1.58 (m, 1H); LCMS (M+1):608.05
42	(E)-N-((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)(metilo)-14-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 6.89-7.30 (m, 3H), 6.18 (dd, J = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95-4.08 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 17.9, 9.3 Hz, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 13.6, 4.7 Hz, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 5H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.57 (d, J = 11.6 Hz, 1H); LCMS (M+1):626.05
43	(3-cloro-2-((R)-3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00-8.06 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94-7.04 (m, 1H), 5.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 17.3, 11.8 Hz, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.22 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.05-3.12 (m, 2H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.05-2.09 (m, 11H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.53 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.11-1.28 (m, 3H); LCMS (M+1):589.05
44	(3-cloro-2-((S)-3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00-8.06 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94-7.04 (m, 1H), 5.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 17.3, 11.8 Hz, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.22 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.05-3.12 (m, 2H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.05-2.09 (m, 10H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.53 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.11-1.28 (m, 3H); LCMS (M+1):589.05
45	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96-7.07 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 17.3, 12.1 Hz, 1H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 1H), 2.19 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LCMS (M+1):643
46	1-(4-(4-((5S)-5-(2-metilo-2-oxido-3H-214-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.83 (dd, J = 11.0, 7.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.52-3.57 (m, 3H), 3.38 (td, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 3.22-3.29 (m, 2H), 2.82 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 14.8 Hz, 3H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.79 (qd, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.54 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H); LCMS (M+1):593.15

47	1-(4-(4-((5R)-5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.83 (dd, J = 10.7, 7.9 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 17.0, 10.9 Hz, 1H), 3.48-3.57 (m, 3H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.82 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.17-2.23 (m, 3H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.79 (qd, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.54 (qd, J = 12.3, 3.9 Hz, 1H); LCMS (M+1):593.15
48	1-(4-(4-(5-(2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (td, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.83 (dd, J = 10.7, 7.9 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 17.4, 4.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 17.7, 1.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 3H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.82 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 2.03-2.15 (m, 2H), 1.79 (q, J = 11.5 Hz, 1H), 1.54 (qd, J = 12.2, 3.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):593.15
49	1-(4-(4-((5S)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 10.9, 7.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 39.6, 17.1 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94-4.03 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.21-3.37 (m, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.52-1.56 (m, 1H); LCMS (M+1):626.8
50	1-(4-(4-((5R)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H), 5.26 (dd, J = 36.7, 16.9 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.21-3.39 (m, 3H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02-2.16 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 1H); LCMS (M+1):626.8
51	1-(4-(4-(5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 38.6, 17.1 Hz, 2H), 4.99 (dd, J = 17.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.55 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.21-3.39 (m, 3H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03-2.20 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.54 (dd, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):626.8

52	1-(2-(4-(4-((5S)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 12.5, 6.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.9, 7.2 Hz, 1H), 4.95-5.05 (m, 3H), 4.60 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.84-4.05 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.84-2.87 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 3H), 1.55 (d, J = 4.2 Hz, 1H); LCMS (M+1):640.15
53	1-(2-(4-(4-((5R)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ , 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.95 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.8, 7.3 Hz, 1H), 4.95-5.03 (m, 3H), 4.60 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 17.0, 10.9 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.86 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.03-2.17 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.23-1.35 (m, 1H); LCMS (M+1):640.15
54	1-(2-(4-(4-(5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13-8.05 (1H), 8.05-8.01 (1H), 8.01-7.95 (2H), 7.95-7.85 (1H), 7.38-7.23 (2H), 7.18-7.03 (2H), 6.48-6.31 (2H), 5.91-5.73 (2H), 5.11-4.85 (5H), 4.69-4.51 (2H), 4.47-4.29 (2H), 4.12-3.74 (3H), 3.66-3.50 (5H), 3.51-3.35 (3H), 3.31-3.19 (1H), 2.95-2.75 (1H), 2.24-1.99 (3H), 1.98-1.71 (1H), 1.66-1.48 (1H); LCMS (M+1):640.15
55	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5S)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (s, 1H), 6.86-7.28 (m, 5H), 5.72-5.79 (m, 1H), 5.40 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.53(s, 3H), 3.19-3.38 (m, 3H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.77 (qd, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.52 (qd, J = 12.3, 3.9 Hz, 1H); LCMS (M+1):644.8
56	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-((5R)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 5H), 5.74-5.82 (m, 1H), 5.38 (q, J = 16.8 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.22-3.41 (m, 3H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H); LCMS (M+1):645

	ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	
57	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88-7.29 (m, 5H), 5.74-5.81 (m, 1H), 5.38 (q, J = 17.1 Hz, 2H), 4.99 (dd, J = 17.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.78-4.04 (m, 2H), 3.55 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.21-3.40 (m, 3H), 2.81 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.08 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 1H); LCMS (M+1):645
58	1-(2-(4-(4-((5S)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14-8.00 (1H), 7.93-7.77 (1H), 7.37-7.23 (1H), 7.17-7.03 (1H), 6.40-6.24 (1H), 5.90-5.70 (1H), 5.14-4.93 (3H), 4.69-4.51 (1H), 4.46-4.29 (1H), 4.15-3.97 (1H), 3.98-3.78 (1H), 3.65-3.50 (3H), 3.50-3.38 (1H), 3.38-3.35 (1H), 3.32-3.26 (1H), 2.96-2.62 (1H), 2.41-2.25 (3H), 2.27-1.99 (2H), 1.98-1.72 (1H), 1.65-1.48 (1H); LCMS(M+1):654.15
59	1-(2-(4-(4-((5R)-5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13-7.98 (1H), 7.93-7.77 (1H), 7.38-7.23 (1H), 7.18-7.04 (1H), 6.40-6.24 (1H), 5.91-5.73 (1H), 5.18-4.92 (3H), 4.70-4.51 (1H), 4.47-4.28 (1H), 4.15-3.96 (1H), 3.95-3.74 (1H), 3.67-3.50 (3H), 3.42-3.34 (2H), 3.31-3.27 (1H), 3.31-3.14 (-1H), 2.97-2.76 (1H), 2.39-2.25 (3H), 2.21-2.07 (2H), 1.85-1.76 (1H), 1.65-1.48 (1H); LCMS(M+1):654.1
60	1-(2-(4-(4-(5-(5-cloro-2-metilo-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-7-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14-7.98 (1H), 7.93-7.77 (1H), 7.38-7.23 (1H), 7.18-7.03 (1H), 6.40-6.24 (1H), 5.91-5.73 (1H), 5.14-4.92 (3H), 4.69-4.51 (1H), 4.47-4.28 (1H), 4.15-3.96 (1H), 3.98-3.74 (1H), 3.67-3.50 (3H), 3.51-3.35 (2H), 3.31-3.24 (1H), 2.97-2.76 (1H), 2.74-2.62 (0H), 2.41-2.25 (3H), 2.27-2.07 (2H), 1.85-1.71 (1H), 1.66-1.48 (1H); LCMS(M+1):654.15
61	(2-((R)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetil)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(imino)(isopropil o)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00-8.04 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 4H), 5.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 17.4, 11.9 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 6H); LCMS(M+1):661.1
62	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetil)piperidina-4-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (qd, J = 4.1, 1.3 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 26.9, 16.6

	ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona;	Hz, 2H), 4.83 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.09-2.12 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.56 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.14-1.25 (m, 6H); LCMS (M+1):594.95
63	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (qd, J = 3.8, 1.3 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 26.7, 16.9 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 17.4, 12.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 17.1, 11.7 Hz, 1H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.20 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.06-2.09 (m, 2H), 1.99 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.54 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.14-1.25 (m, 6H); LCMS (M+1):576.8
64	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(propan-2-ilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)pirazina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00-8.04 (m, 3H), 7.82 (dt, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.83 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 17.2, 11.9 Hz, 1H), 3.31-3.44 (m, 2H), 3.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.58 (dd, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 1.14-1.27 (m, 6H); LCMS(M+1):656.85
65	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00-8.06 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 5.19 (dd, J = 43.9, 14.3 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 17.2, 11.9 Hz, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 2.79 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.14-1.25 (m, 6H); LCMS(M+1):654.9
66	rac-N-((Z)-(3-cloro-2-((R)-3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.09-8.25 (m, 2H), 7.72-7.87 (m, 2H), 6.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 35.8, 17.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.18 (dd, J = 17.5, 11.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.10 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 1.90-1.78 (1H), 1.57 (s, 1H); LCMS(M+1):624.1
67	rac-N-((E)-(3-cloro-2-((R)-3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 6.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 36.8, 17.0 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 17.5, 11.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 17.6, 11.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.85 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.90-1.71 (1H), 1.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H); LCMS(M+1):624.098

68	(2-((S)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(imino)(isopropil o)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00-8.04 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 4H), 5.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 17.4, 11.9 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 6H); LCMS(M+1):661.15
69	N-((E)-((6R)-6-((SR)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-5-clorociclohexa-2,4-dien-1-ilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14-8.16 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89-7.30 (m, 3H), 6.24 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 17.4, 11.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 17.6, 11.5 Hz, 1H), 3.39 (qd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.05-3.11 (m, 3H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.10 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.56 (qd, J = 12.3, 3.8 Hz, 1H); LCMS(M+1):642
70	(2-((5R)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)propanoilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98-8.06 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 6.79-7.46 (m, 4H), 5.79 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 36.1, 11.6 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.56-3.79 (m, 2H), 3.38 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.22-3.29 (m, 4H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.52 (s, 1H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H); LCMS (M+1):660.85
71	(2-((5S)-3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)propanoilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98-8.06 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 6.79-7.46 (m, 4H), 5.79 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 36.1, 11.6 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.56-3.79 (m, 2H), 3.38 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.22-3.29 (m, 5H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.52 (s, 1H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H); LCMS (M+1):661.05
72	(3-cloro-2-((R)-3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98-8.09 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 6.79-6.91 (m, 1H), 6.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 37.0, 17.0 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.53-3.80 (m, 2H), 3.39 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.84 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.18-1.25 (m, 3H); LCMS (M+1):629.15

	ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	
73	(3-cloro-2-((S)-3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98-8.06 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 6.82 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H) 5.40-5.17 (2H), 4.45-4.24 (1H), 4.18-3.84 (2H), 3.90-3.48 (1H), 3.48-3.34 (3H), 3.32-3.29 (1H), 2.95-2.76 (1H), 2.74-2.65 (1H), 2.59-2.53 (3H), 2.25-2.19 (3H), 2.19-2.06 (2H) 1.87-1.72 (1H), 1.68-1.49 (1H); LCMS (M+1):629.1
74	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 12.3, 10.1 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 36.1, 17.0 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.49-3.70 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.80 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H); LCMS (M+1):629
75	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(etilimino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02-8.08 (m, 2H), 7.86 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 6.94 (d, J = 43.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 37.5, 17.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.99 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.9, 8.7 Hz, 2H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.29 (d, J = 10.3 Hz, 4H), 2.71-2.98 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.88-1.77 (1H), 1.65-1.52 (1H), 1.24-1.27 (m, 2H), 1.07-1.13 (m, 3H); LCMS (M+1):643.1
76	(Z)-N-((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(isopropilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.22 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 17.7, 11.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.21-1.25 (m, 3H); LCMS (M+1):652.2
77	imino(metilo)(2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43-8.48 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 6.42-6.49 (m, 2H), 5.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.95-4.04 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 3H), 2.84 (q, J = 11.3 Hz, 1H), 2.17-2.24 (m, 3H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 1H); LCMS (M+1):649.3

78	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(imin o)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45-8.48 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 7.84 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 3H), 6.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 5.32-5.45 (m, 2H), 4.73 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.81-4.03 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 3H), 3.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.82 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.1 Hz, 1H); LCMS (M+1):667.1
79	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(imin o)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46-8.48 (m, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.45 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 17.3, 6.3 Hz, 1H), 5.47-5.52 (m, 1H), 4.74 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 3H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H); LCMS (M+1):703.1
80	(Z)-N-((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(isopropilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 6.89-7.30 (m, 3H), 6.19-6.25 (m, 1H), 5.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.06-4.17 (m, 1H), 3.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.10 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.24-1.32 (m, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (M+1):670.05
81	1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxido-1l6-thietan-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.09-7.91 (1H), 7.31-7.14 (1H), 7.14-7.02 (1H), 7.02-6.91 (1H), 6.59-6.44 (1H), 6.42-6.23 (1H), 5.43-5.16 (2H), 4.47-4.30 (1H), 4.30-4.10 (2H), 4.09-3.82 (3H), 3.80-3.54 (2H), 3.50-3.35 (1H), 3.30-3.11 (1H), 2.96-2.76 (1H), 2.40-2.04 (7H), 1.87-1.70 (1H), 1.69-1.42 (1H); LCMS (M+1):642.05
82	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 6.89-7.30 (m, 6H), 6.28 (dd, J = 12.2, 10.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.94-4.03 (m, 1H), 3.53-3.70 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 10.4 Hz, 6H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 26.7, 13.0 Hz, 2H), 1.79 (dd, J = 21.2, 12.1 Hz, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H); LCMS (M+1):647.1
83	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06-7.90 (1H), 7.68-7.54 (1H), 7.29-7.15 (1H), 7.15-7.08 (1H), 7.08-6.96 (1H), 6.40-6.21 (1H), 5.71-5.56 (1H), 5.56-5.42 (1H), 4.44-4.25 (1H), 4.13-3.87 (1H), 3.78-3.49 (2H), 3.49-3.35 (1H), 3.32-3.23 (1H), 3.10-3.06 (3H), 3.07-3.04 (3H), 2.98-2.62 (1H), 2.21-2.00 (2H), 1.89-1.66 (1H), 1.65-1.46 (1H); LCMS (M+1):684.05

84	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.4, 9.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 16.8, 12.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 17.1, 9.2 Hz, 1H), 3.37 (td, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 2H), 1.83 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 11.2, 9.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):626.3
85	dimetil((2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.56 (dd, J = 7.3, 5.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.06-6.11 (m, 1H), 5.02 (q, J = 15.9 Hz, 2H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.11 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 16.4, 9.8 Hz, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.29-3.39 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.03-2.28 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H); LCMS (M+1):663.4
86	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.52-7.56 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 5.19 (dd, J = 18.5, 16.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 16.5, 9.8 Hz, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.35 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 16.5 Hz, 3H), 2.87-2.96 (m, 4H), 2.13-2.28 (m, 2H), 1.75-1.93 (m, 2H); LCMS (M+1):717.65
87	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 12.5, 9.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 16.4, 9.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 16.4, 12.7 Hz, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 3H), 2.90 (t, J = 11.9 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.83 (t, J = 12.1 Hz, 1H); LCMS (M+1):656.05
88	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.26-6.32 (m, 1H), 5.07 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.36-4.25 (1H), 3.81-3.90 (m, 5H), 3.55 (dd, J = 17.2, 10.9 Hz, 2H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.05 (t, 2H), 1.90-1.65 (m, 1H), 1.58-1.39 (m, 1H); LCMS (M+1):660.75
89	etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.18 (ddd, J = 14.9, 8.2, 3.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.10-6.18 (m, 1H), 5.33 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 3H), 3.03 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.20 (s,

		3H), 2.07-2.13 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.17 (dt, J = 37.9, 7.3 Hz, 4H); LCMS (M+1):627.4
90	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.49-7.52 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 6.98 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.16-6.24 (m, 1H), 5.24 (d, J = 44.3 Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.77-3.88 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.23-3.39 (m, 3H), 3.08 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.83-2.98 (m, 4H), 2.22-2.32 (m, 2H), 1.79-2.01 (m, 2H), 1.15-1.41 (m, 3H); LCMS (M+1):681.25
91	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.48-7.52 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 6.67-6.88 (m, 4H), 6.16-6.24 (m, 1H), 5.15 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.76-3.95 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 3H), 3.08 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.83-2.98 (m, 4H), 2.22-2.30 (m, 2H), 1.79-2.04 (m, 2H), 1.14-1.41 (m, 3H); LCMS (M+1):645.35
92	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.12-6.19 (m, 1H), 5.78 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 35.5, 16.9 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.19-3.31 (m, 3H), 3.05-3.08 (m, 3H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.09 (d, J = 17.4 Hz, 8H), 1.53-1.75 (m, 2H), 1.19 (dt, J = 38.4, 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):573.35
93	etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 2H), 6.91-6.99 (m, 2H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.12-6.20 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.36 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.9, 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 3H), 3.05-3.07 (m, 3H), 2.67-2.90 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.19 (dt, J = 39.2, 7.5 Hz, 3H); LCMS (M+1):602.15
94	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.25-6.33 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 38.3, 17.0 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 1H), 3.08-3.27 (m, 3H), 2.97 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 2.84 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.18-2.32 (m, 3H), 2.10 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 1.10 (dt, J = 62.4, 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):643.05
95	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.99-7.22 (m, 3H), 6.31 (td, J = 12.2, 10.3 Hz, 1H), 5.49-5.76 (m, 2H),

	ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona;	4.35 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.57-3.72 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.10-3.31 (m, 3H), 2.99 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 2H), 1.51-1.85 (m, 2H), 1.12 (dt, J = 62.1, 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):697
96	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (s, 1H), 6.91-7.32 (m, 6H), 6.27-6.36 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 35.5, 17.1 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.57-3.72 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.99 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.86 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.12 (dt, J = 62.0, 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):661.15
97	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.29 (td, J = 12.2, 10.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.01 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 1H), 3.07-3.27 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.80 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 17.1 Hz, 8H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H); LCMS (M+1):589.1
98	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 6.29 (td, J = 12.2, 10.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.34 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.07-3.27 (m, 3H), 2.97 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 2.66-2.82 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.54 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.10 (dt, J = 63.7, 7.4 Hz, 3H); LCMS (M+1):618.15
99	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.84 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.79 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 22.8, 10.9 Hz, 1H); LCMS (M+1):681.2
100	((2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (dq, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.33 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59-3.71 (m, 2H), 3.38 (td, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.76-2.82 (m, 1H),

		2.02-2.06 (m, 2H), 1.82 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.51 (t, J = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+1):638.1
101	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.48 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.99 (dd, J = 27.4, 16.0 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.27-3.39 (m, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 2H), 2.11-2.33 (m, 9H), 1.73-1.82 (m, 2H); LCMS (M+1):631.15
102	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imino)(metilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.49 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.53-7.02 (m, 4H), 6.43 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 19.2, 16.3 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 2H), 2.88-2.97 (m, 2H), 2.12-2.37 (m, 7H), 1.74-1.91 (m, 2H), 1.27 (d, J = 14.1 Hz, 2H); LCMS (M+1):685.1
103	1-(2-(4-(4-(5-(2-(difluorometil)-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.25-3.40 (m, 3H), 3.00-3.11 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 6H), 1.81-1.88 (m, 2H); LCMS (M+1):644.05
104	2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(S-metilsulfonimidoilo)benzonitrilo;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.68 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 4H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.24-3.39 (m, 3H), 3.00-3.11 (m, 2H), 2.81-2.96 (m, 2H), 2.09-2.35 (m, 7H), 1.91 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.21-1.33 (m, 1H); LCMS (M+1):581.1
105	2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(S-metilsulfonimidoilo)benzonitrilo;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31-8.34 (m, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06-8.08 (m, 1H), 7.80 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.47-5.54 (m, 1H), 4.83-4.91 (m, 1H), 4.33 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.94-4.04 (m, 3H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 2H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H); LCMS (M+1):659.95
106	2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(S-metilsulfonimidoilo)benzonitrilo;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30-8.34 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.27 (dd, J = 36.1, 17.0 Hz, 2H), 4.84-4.97 (m, 1H), 4.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.96-4.04 (m, 3H), 3.26 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.20 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 2.06-2.11 (m, 2H), 2.00-1.76 (1H), 1.72-1.46 (1H); LCMS (M+1):605.95

107	1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.48 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.99 (dd, J = 27.4, 16.0 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.27-3.39 (m, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 2H), 2.11-2.33 (m, 9H), 1.73-1.82 (m, 2H); LCMS (M+1):655.05
108	2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.49 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.53-7.02 (m, 4H), 6.43 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 19.2, 16.3 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 2H), 2.88-2.97 (m, 2H), 2.12-2.37 (m, 7H), 1.74-1.91 (m, 2H), 1.27 (d, J = 14.1 Hz, 2H); LCMS (M+1):674.9
109	1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.25-3.40 (m, 3H), 3.00-3.11 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 6H), 1.81-1.88 (m, 2H); LCMS (M+1):668
110	1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.68 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 4H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.24-3.39 (m, 3H), 3.00-3.11 (m, 2H), 2.81-2.96 (m, 2H), 2.09-2.35 (m, 7H), 1.91 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.21-1.33 (m, 1H); LCMS (M+1):630.1
111	2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)-1-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((1-oxidotetrahidro-1l6-tiofen-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.50 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 12.5, 9.8 Hz, 1H), 5.16-5.25 (m, 2H), 4.58 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 16.5, 10.1 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 16.5, 12.8 Hz, 1H), 3.31-3.40 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 2.11-2.36 (m, 6H), 1.75-1.96 (m, 2H); LCMS (M+1):709.05
112	metilo(2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(metil imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28-8.30 (m, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 6.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.21-5.31 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.97 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.35 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.52 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.13 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.91-1.70 (1H), 1.58 (s, 1H); LCMS (M+1):663.2

113	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25-8.30 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 3H), 6.27 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 5.30-5.45 (m, 2H), 4.25-4.37 (m, 1H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.38-3.52 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.52 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.98-2.27 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.56-1.61 (m, 1H); LCMS (M+1):681.1
114	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(etilimino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.29 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.60-3.79 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.26 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.73-2.95 (m, 3H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.54 (q, J = 12.3 Hz, 1H), 1.21-1.32 (m, 2H), 1.08 (td, J = 14.3, 7.1 Hz, 3H); LCMS (M+1):730.9
115	(etilimino)(metilo)(2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.29 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 37.2, 16.9 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.64-3.79 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.34 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.66-2.95 (m, 3H), 2.19 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.11 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.57 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.21-1.25 (m, 2H), 1.08 (td, J = 14.1, 7.0 Hz, 3H); LCMS (M+1):676.95
116	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(etilimino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 6.88-7.30 (m, 3H), 6.29 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 5.30-5.45 (m, 2H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.89-3.98 (m, 1H), 3.60-3.79 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 2.72-2.95 (m, 3H), 2.11 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.57 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 1.17-1.29 (m, 2H), 1.03-1.15 (m, 3H); LCMS (M+1):694.9
117	(2-(3-(2-(1-(2-(3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(trifluorometil)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25-8.30 (m, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 5H), 3.16-3.25 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.51-1.58 (m, 1H); LCMS (M+1):638.1
118	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.94-7.01 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.25-6.35 (m, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.25 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 3H), 2.84 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.74-1.84

	ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona;	(m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 5H), 1.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H); LCMS (M+1):657.25
119	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96-7.97 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 1H), 6.25-6.35 (m, 1H), 5.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.26 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 2.86 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 5H), 1.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H); LCMS (M+1):711.8
120	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 3H), 6.94-7.04 (m, 2H), 6.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.25-6.35 (m, 1H), 5.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.57-3.70 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 3H), 2.84 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 5H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):674.9
121	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 5H), 6.71 (dd, J = 18.6, 10.1 Hz, 1H), 6.14 (td, J = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 3H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.84 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.06-2.13 (m, 3H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.23-1.33 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):659.15
122	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 18.5, 9.9 Hz, 1H), 6.14 (td, J = 12.8, 9.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.35-3.56 (m, 3H), 3.24 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.79 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.83 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.22-1.32 (m, 5H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):653.9
123	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 18.5, 10.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.14 (td, J = 12.5, 9.5 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 3H), 3.25 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.56 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 1.22-1.32 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):640.9

124	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18 (ddd, J = 14.9, 8.2, 5.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 18.6, 10.4 Hz, 1H), 6.14 (td, J = 12.8, 9.7 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.35-3.56 (m, 3H), 3.26 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.86 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.07-2.13 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 12.1, 8.7 Hz, 1H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 6H), 1.15-1.19 (m, 2H); LCMS (M+1):695.35
125	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 6.96 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 6.73 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.06-6.16 (m, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.47-3.70 (m, 2H), 3.38 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.09-3.26 (m, 3H), 3.04-3.07 (m, 3H), 2.83 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.51-1.84 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):641.3
126	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18 (dq, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 6.96 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 18.6, 8.6 Hz, 1H), 6.06-6.16 (m, 1H), 5.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.48-3.70 (m, 2H), 3.39 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.04-3.27 (m, 6H), 2.85 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.48-1.83 (m, 4H), 0.87-0.95 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):695.3
127	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.96 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 18.3, 8.6 Hz, 1H), 6.07-6.16 (m, 1H), 5.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.47-3.70 (m, 2H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.17-3.28 (m, 3H), 3.04 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.51-1.84 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H); LCMS (M+1):658.95
128	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 10.9, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.22-6.32 (m, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.38 (td, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.10-3.26 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 4H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07-2.13 (m, 2H), 1.46-1.84 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H); LCMS (M+1):657.05
129	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 11.0, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.21-6.32 (m, 1H), 5.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H),

	ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(metilo)(p ropilo)-l6-sulfanona;	4.33 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.09-3.28 (m, 3H), 2.95-3.03 (m, 4H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.10 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.46-1.83 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 0.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H); LCMS (M+1):710.95
130	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(metilo)(p ropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.22-6.32 (m, 1H), 5.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.10-3.26 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 4H), 2.83 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.09 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.46-1.71 (m, 3H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 0.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H); LCMS (M+1):674.95
131	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)(p ropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 11.0, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.22-6.32 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.10-3.27 (m, 3H), 2.95-3.03 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.07 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.47-1.69 (m, 3H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 0.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):670.95
132	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)(p ropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 6.99 (ddd, J = 11.0, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.22-6.32 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.09-3.27 (m, 3H), 2.95-3.03 (m, 4H), 2.79 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.81 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.45-1.69 (m, 3H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 0.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):669.95
133	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(metilo)(p ropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 11.0, 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.21-6.32 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.11-3.27 (m, 3H), 2.95-3.03 (m, 3H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 1.50-1.69 (m, 3H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 0.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H); LCMS (M+1):632.05
134	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((2-metoxipiridina-3-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.75 (dd, J = 9.8, 8.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 12.5, 9.2 Hz, 1H), 4.79-4.93 (m, 2H), 4.35-4.43 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 4H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 16.8, 9.2 Hz, 1H), 3.36 (qd, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 6H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.51-1.57 (m, 1H); LCMS (M+1):588

135	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dietil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.29 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.11-3.27 (m, 4H), 3.02 (td, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):656.85
136	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dietil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.37 (tt, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.11-3.29 (m, 4H), 3.01 (td, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):631.9
137	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dietil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.29 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.31 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.11-3.27 (m, 4H), 3.02 (td, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.54 (q, J = 11.0 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):670.9
138	dietil((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.16 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.14 (dd, J = 12.5, 8.9 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 39.7, 17.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 16.8, 12.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 16.7, 9.0 Hz, 1H), 3.39 (qd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 3.07-3.29 (m, 5H), 2.83 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 20.9, 11.8 Hz, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.19 (q, J = 7.7 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):640.9
139	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dietil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.16 (td, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 12.2, 9.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 16.8, 12.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 17.0, 9.0 Hz, 1H), 3.39 (qd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 3.07-3.29 (m, 5H), 2.86 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.79 (dd, J = 23.2, 11.0 Hz, 1H), 1.53 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 1.17-1.22 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):694.9

140	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dietil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 6.88-7.30 (m, 5H), 6.70 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 12.4, 9.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 36.7, 17.1 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 16.8, 12.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 16.8, 9.2 Hz, 1H), 3.38 (qd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 3.07-3.29 (m, 5H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.17-1.22 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):659.2
141	dietil((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 12.2, 9.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 17.0, 12.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 16.8, 9.2 Hz, 1H), 3.38 (qd, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.06-3.29 (m, 5H), 2.78 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS (M+1):615.9
142	dietil((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.14 (dd, J = 12.2, 9.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 16.8, 12.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 16.7, 9.0 Hz, 1H), 3.37 (qd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.06-3.29 (m, 5H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.06 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.55 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 1.16-1.23 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):654.15
143	dietil((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.16 (td, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 12.4, 9.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 17.0, 12.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 16.8, 9.2 Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.07-3.29 (m, 5H), 2.80 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.16-1.22 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):654.85
144	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.05-8.20 (m, 4H), 7.81 (td, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.01-7.29 (m, 2H), 6.60 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.33 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 17.3, 11.5 Hz, 2H), 3.34-3.51 (m, 4H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 3H), 2.08 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.55 (q, J = 11.8 Hz, 1H); LCMS (M+1):658.1

145	1-(2-(4-(4-(5-(2-(difluorometil)-6-(N,S-dimetilsulfonimidilo)fenil o)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29-7.70 (6H), 7.43-6.98 (1H), 6.89-6.52 (1H), 6.48-6.29 (1H), 5.05-4.81 (2H), 4.53-4.29 (1H), 4.19-3.57 (2H), 3.63-3.39 (1H), 3.37-3.33 (-4H), 3.21-3.03 (1H), 3.00-2.77 (1H), 2.63-2.59 (3H), 2.27-2.00 (2H), 1.96-1.71 (1H), 1.72-1.46 (1H); LCMS (M+1):658.85
146	3-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-(difluorometil)-6-(N,S-dimetilsulfonimidilo)fenil o)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.12-8.16 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 19.7, 16.0 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.88-4.00 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.13 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.56-1.60 (m, 1H); LCMS (M+1):691.9
147	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30-7.97 (3H), 7.90-7.71 (1H), 7.40-6.94 (1H), 6.88-6.40 (1H), 6.02-5.35 (1H), 5.12-4.73 (2H), 4.52-4.28 (1H), 4.18-3.63 (2H), 3.57-3.36 (3H), 3.36-3.18 (6H), 2.89-2.73 (1H), 2.63-2.53 (3H), 2.17-2.08 (3H), 2.08-2.04 (2H), 1.86-1.68 (1H), 1.65-1.38 (1H); LCMS (M+1):590.85
148	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11-8.20 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 37.8, 17.0 Hz, 2H), 4.35-4.39 (m, 1H), 3.88-4.12 (m, 2H), 3.33-3.51 (m, 5H), 3.22-3.26 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.11 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.83 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.59 (t, J = 12.0 Hz, 1H); LCMS (M+1):644.85
149	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36-7.49 (5H), 7.38-6.98 (1H), 6.87-6.49 (1H), 5.70-5.40 (2H), 4.53-4.26 (1H), 4.17-3.87 (2H), 3.73-3.13 (6H), 2.95-2.73 (1H), 2.51-2.46 (3H), 2.23-2.01 (2H), 1.96-1.71 (1H), 1.67-1.36 (1H); LCMS (M+1):698.85
150	(Z)-N-((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29-7.50 (5H), 7.37-7.21 (1H), 6.98-6.81 (1H), 6.39-6.03 (1H), 5.28-4.86 (3H), 4.63-3.85 (4H), 3.84-3.43 (4H), 3.26-2.99 (3H), 2.88-2.67 (1H), 2.21-1.93 (2H), 1.94-1.68 (1H), 1.65-1.42 (1H); LCMS (M+1):598.8

151	(E)-N-((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)-l4-sulfaneilideno)cianamida;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29-7.50 (5H), 7.37-7.21 (1H), 6.98-6.81 (1H), 6.39-6.03 (1H), 5.28-4.86 (3H), 4.63-3.85 (4H), 3.84-3.43 (4H), 3.26-2.99 (3H), 2.88-2.67 (1H), 2.21-1.93 (2H), 1.94-1.68 (1H), 1.65-1.42 (1H); LCMS (M+1):598.8
152	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11-8.20 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 4H), 6.60 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 17.1 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.89-4.12 (m, 2H), 3.34-3.51 (m, 5H), 3.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.82 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 3H), 2.11 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 1H); LCMS (M+1):663.15
153	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91-7.97 (m, 3H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.38 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 4H), 3.02 (td, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.79 (dd, J = 23.8, 12.5 Hz, 1H), 1.56 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.98 (dd, J = 7.3, 6.4 Hz, 3H); LCMS (M+1):669.85
154	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05-8.20 (m, 3H), 7.81 (td, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.01-7.29 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.34 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.89-4.12 (m, 2H), 3.81 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 3.34-3.51 (m, 4H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 3H), 2.06 (dd, J = 24.6, 13.9 Hz, 2H), 1.70-1.87 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H); LCMS (M+1):619.9
155	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((5-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.06-8.20 (m, 4H), 7.81 (td, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.01-7.29 (m, 2H), 6.61 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.33 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 64.7, 17.5, 11.7 Hz, 2H), 3.34-3.51 (m, 5H), 3.16-3.27 (m, 3H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 3H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.55 (q, J = 11.9 Hz, 1H); LCMS (M+1):657.8
156	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(metilo)(metilimino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98-8.08 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79-6.92 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 3.77 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.57-3.73 (m, 1H), 3.41 (d, J = 33.3 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 26.9 Hz, 3H), 2.76 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 3H), 2.03 (d, J = 38.9 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H); LCMS (M+1):603.8

157	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(etilimino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97-8.32 (m, 2H), 7.43-7.83 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.81-6.98 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.32 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.89-4.06 (m, 1H), 3.49-3.80 (m, 5H), 3.24-3.46 (m, 5H), 2.98-3.20 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.51 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.15-1.30 (m, 1H), 0.95-1.13 (m, 5H); LCMS (M+1):617.85
158	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)dietil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 6.89-7.30 (m, 6H), 6.29 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.20 (tt, J = 21.8, 7.2 Hz, 4H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.09 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):675
160	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dietil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.29 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.38 (qd, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.11-3.27 (m, 4H), 3.01 (td, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 12.4, 9.3 Hz, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95-1.02 (m, 3H); LCMS (M+1):671.75
161	5-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.29 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 19.3, 15.9 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.02 (dt, J = 21.8, 7.4 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.07-2.15 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.96-1.00 (m, 3H); LCMS (M+1):705.85
162	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.27-6.32 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 22.8, 17.0 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.41 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.10-3.27 (m, 3H), 3.03 (td, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 30.0, 12.2 Hz, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 21.9, 11.5 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):684.15
163	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.36 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.80 (dd,

	(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (M+1):671.75
164	2-(3-(2-(1-(2-(2,4-bis(difluorometil)-1H-pyrrol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(S-metilsulfonimidoilo)benzonitrilo;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (dq, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.03-8.09 (m, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74-7.30 (m, 4H), 5.39 (dd, J = 32.1, 17.1 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.39 (qd, J = 7.6, 3.7 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.56-1.61 (m, 1H); LCMS (M+1):624
165	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01-8.08 (m, 2H), 7.81 (ddd, J = 8.2, 3.3, 1.1 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.73-3.96 (m, 5H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 4H), 2.78 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.00-2.11 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.53 (d, J = 11.9 Hz, 1H); LCMS (M+1):589.85
166	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.04-8.08 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.74-5.03 (m, 5H), 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 17.1, 12.2 Hz, 2H), 3.52-3.63 (m, 4H), 3.37 (qd, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.08 (qd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.56 (t, J = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+1):561.10
168	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((5-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.01-8.09 (m, 3H), 7.81 (ddd, J = 8.0, 3.3, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 37.7, 1.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.79-3.99 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 17.3, 11.8 Hz, 1H), 3.38 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 2H), 3.21-3.27 (m, 4H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.55 (dd, J = 23.7, 12.4 Hz, 1H); LCMS (M+1):627.95
169	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02-8.08 (m, 2H), 7.81 (ddd, J = 8.0, 3.4, 1.1 Hz, 1H), 7.60-7.74 (m, 2H), 6.94 (td, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 6.50-6.56 (m, 1H), 4.88-4.97 (m, 2H), 4.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 3.79-3.90 (m, 1H), 3.57-3.73 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, 3H), 2.79-2.86 (m, 2H), 2.12 (dd, J = 23.1, 12.7 Hz, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 1H); LCMS (M+1):628
170	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(S-metilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05-8.08 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 12.6, 7.0 Hz, 2H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.62 (td, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.94-4.97 (m, 2H), 4.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 4.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.79-3.90 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 3H), 3.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.80 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.55-1.59 (m, 1H); LCMS(M+1):628.05

171	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)(imino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.1, 3.4, 1.2 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 6.93 (td, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.33 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 17.2, 11.9 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 4H), 2.85 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H); LCMS (M+1):669.05
172	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.92-7.97 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 25.1, 16.2 Hz, 2H), 4.86-4.98 (m, 1H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.85-4.01 (m, 2H), 3.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 17.1, 11.3 Hz, 1H), 3.38 (tt, J = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.54 (t, J = 11.9 Hz, 1H); LCMS (M+1):547
173	(3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(metilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34-8.39 (m, 1H), 8.01-8.11 (m, 3H), 7.81 (ddd, J = 8.0, 3.4, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 26.7 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.79-3.96 (m, 2H), 3.57-3.69 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 4H), 2.79 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 1H), 1.55 (d, J = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+1):627.85
174	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-(N,S-dimetilsulfonimidoilo)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03-8.08 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 6.79-6.94 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.58-3.80 (m, 1H), 3.27-3.43 (m, 7H), 3.08 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.34 (d, J = 19.1 Hz, 3H), 2.18 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H); LCMS (M+1):656.05
175	((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.18 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.24 (dd, J = 12.5, 9.5 Hz, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 17.1, 9.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 17.1, 12.7 Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.04-2.19 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.24-1.33 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H); LCMS (M+1):613.1

176	((2-(3-(4-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.15-7.21 (m, 1H), 6.89-7.10 (m, 3H), 6.53-6.80 (m, 3H), 6.24 (dd, J = 12.6, 9.4 Hz, 1H), 5.14-5.20 (m, 2H), 4.64 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 17.1, 12.5 Hz, 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 2H), 1.72 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.25-1.33 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H); LCMS (M+1):631.1
177	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 12.2, 9.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.32-4.50 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 17.3, 12.7 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 17.0, 9.0 Hz, 1H), 3.37 (qd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.11 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.78 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.03-2.45 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 1H); LCMS (M+1):588
178	((2-(3-(4-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 15.0, 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 12.5, 9.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 16.9, 12.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 17.1, 9.3 Hz, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.08 (s, 6H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.02 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.50 (qd, J = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 1.18-1.29 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 1H); LCMS (M+1):667.05
179	((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.60 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 15.0, 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 12.5, 9.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.35 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.74-3.81 (m, 4H), 3.54 (dd, J = 17.1, 9.0 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 7H), 2.72 (s, 1H), 2.00 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.26 (s, 1H); LCMS (M+1):588.1
180	1-(2-(4-(2-(5-(2-((dimetil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-4-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.90-7.91 (m, 1H), 7.52 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 12.5, 9.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 17.1, 9.0 Hz, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.08 (s, 6H), 2.76-2.82 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.15-1.18 (m, 1H); LCMS (M+1):626.05
181	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.11-6.16 (m, 1H), 5.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.65-3.72

	ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	(m, 1H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.20 (td, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.78 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.53 (dd, J = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 1.28 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 3H), 1.05- 1.22 (m, 6H); LCMS (M+1):709.2
182	etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.13-6.19 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.95-4.37 (m, 2H), 3.10-3.71 (m, 9H), 3.00-3.03 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.59-1.78 (m, 2H), 1.19-1.33 (m, 9H), 1.12 (q, J = 7.4 Hz, 2H); LCMS (M+1):655.2
183	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.14 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.84 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 3H), 1.05- 1.22 (m, 6H); LCMS (M+1):673.2
184	etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.14 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.07 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.81 (q, J = 12.5 Hz, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 3H), 1.05- 1.22 (m, 6H); LCMS (M+1):668.2
185	1-(2-(4-(4-(5-(2-((etilo(isopropilo)(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91-7.97 (m, 3H), 7.14 (ddd, J = 14.9, 8.3, 3.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.38 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.20 (ddd, J = 14.2, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 3.08 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 1.28 (dd, J = 7.8, 7.1 Hz, 3H), 1.05- 1.22 (m, 6H); LCMS (M+1):668.2
186	etilo((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dq, J = 14.9, 4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.11-6.16 (m, 1H), 5.07 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.00-3.84 (1H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 3H), 3.07 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.77-1.85 (m,

		1H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 3H), 1.05-1.22 (m, 6H); LCMS (M+1):630.2
187	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropil o)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05-8.11 (m, 2H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.00-7.29 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.76-6.86 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.34 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.92-4.07 (m, 2H), 3.75-3.82 (m, 3H), 3.36-3.45 (m, 3H), 3.20-3.27 (m, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.24 (dd, J = 18.1, 6.6 Hz, 4H), 1.10-1.15 (m, 2H); LCMS (M+1):634.15
188	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropil o)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 54.8, 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.86 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 3H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.08-2.23 (m, 3H), 1.76-1.91 (m, 1H), 1.58 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.26-1.37 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS (M+1):659.15
189	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropil o)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 54.8, 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.86 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 3H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.08-2.23 (m, 3H), 1.76-1.91 (m, 1H), 1.58 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.26-1.37 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS (M+1):672.1
190	(2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imin o)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.12-8.16 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78-7.32 (m, 5H), 5.45 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 3H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 1H), 1.59 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.31 (dd, J = 19.6, 6.8 Hz, 2H), 1.22-1.25 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.10-1.14 (m, 2H); LCMS (M+1):677.15
191	(3-(difluorometil)-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)(imino)(isopropil o)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00-7.27 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.31 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.88 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.36-3.45 (m, 3H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.20-1.28 (m, 3H), 1.15-1.18 (m, 1H), 1.08-1.12 (m, 2H); LCMS (M+1):673.15
192	(2-(3-(2-(1-(2-(5-ciclopropilo-3-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H),

	(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imin o)(isopropilo)-l6-sulfanona;	7.00-7.27 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.38 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 3H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.11 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.24 (dd, J = 17.9, 6.8 Hz, 3H), 1.09-1.18 (m, 3H), 0.92 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 2H), 0.68 (t, J = 2.3 Hz, 2H); LCMS (M+1):685
193	(2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imin o)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05-8.13 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 54.9, 8.3 Hz, 1H), 6.75-6.86 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 27.6, 16.6 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.94-4.06 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 3H), 2.81 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 31.9, 20.2 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.57 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H); LCMS (M+1):611
194	(2-(3-(2-(1-(2-(2H-indazol-2-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-(difluorometil)fenilo)(imin o)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.00-7.30 (m, 2H), 6.76-6.87 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 23.1, 16.0 Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.21-4.50 (m, 2H), 3.98-4.14 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 3H), 3.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.22-1.28 (m, 4H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS (M+1):628.2
195	((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (td, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 12.2, 9.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.31 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.74-3.87 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 17.1, 9.2 Hz, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 7H), 2.71-2.77 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.09-1.18 (m, 1H); LCMS (M+1):627
196	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropil o)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 5.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.47-3.72 (m, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.08-3.27 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.86 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.49-1.72 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 6.7, 5.2 Hz, 3H), 0.74- 1.23 (m, 6H); LCMS (M+1):723.15
197	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 15.0, 8.2, 3.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.47-3.72 (m, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.09-3.26 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.83 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H),

		2.04-2.12 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.48-1.70 (m, 3H), 0.74 – 1.29 (m, 10 H); LCMS (M+1):669.1
198	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 5.44 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.47-3.72 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.09-3.27 (m, 3H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.54-1.68 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 3H), 0.74 - 1.23 (m, 6H); LCMS (M+1):687.15
199	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 15.0, 8.3, 3.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 5.76 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.09-3.27 (m, 3H), 2.80 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.05-2.09 (m, 8H), 1.47-1.75 (m, 4H), 1.28 (dd, J = 6.7, 5.2 Hz, 3H), 0.74 - 1.23 (m, 6H); LCMS (M+1):615.2
200	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.33 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.48-3.72 (m, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.08-3.27 (m, 3H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.08 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.49-1.68 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 6.7, 5.2 Hz, 3H), 0.73 – 1.23 (m, 6H); LCMS (M+1):682.15
201	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(propilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.30 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.47-3.72 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.09-3.27 (m, 3H), 2.80 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 12.5, 8.9 Hz, 1H), 1.47-1.72 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 3H), 0.74 - 1.23 (m, 6H); LCMS (M+1):683.1
202	1-(2-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((isopropilo(oxo)(propilo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91-7.98 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.38 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.47-3.72 (m, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.09-3.26 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.84 (t, J = 12.4 Hz,

	(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.48-1.72 (m, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 0.74 - 1.23 (m, 6H); LCMS (M+1):682.15
203	1-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((1-oxido-1λ6-thietan-1-ilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)etano-1-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 6.75-6.83 (m, 2H), 6.15 (dd, J = 12.2, 8.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.16-4.31 (m, 3H), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.87 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 16.8, 12.2 Hz, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.38 (qd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.03-2.27 (m, 4H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H); LCMS (M+1):639
204	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisopropilo-1λ6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 12.2, 9.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 16.5, 13.1 Hz, 1H), 3.44-3.62 (m, 3H), 2.86 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.10 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.78 (dd, J = 21.1, 11.9 Hz, 1H), 1.53 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 1.22-1.28 (m, 10H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (M+1):723
205	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenil)imino)diisopropilo-1λ6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.17 (dd, J = 12.2, 9.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 3H), 3.38 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.55 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 1.22-1.28 (m, 9H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (M+1):669
206	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisopropilo-1λ6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 5H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 12.2, 9.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 3H), 3.38 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.56 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 1.22-1.29 (m, 9H), 1.10-1.15 (m, 3H); LCMS (M+1):687
207	((2-(3-(2-(1-(2-(5-ciclopropilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisopropilo-1λ6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.16 (dd, J = 12.2, 9.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.84 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.07-2.12 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 10H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H); LCMS (M+1):695

208	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 12.2, 9.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 15.7, 14.5 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.45-3.62 (m, 3H), 3.38 (qd, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 2.79 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.54 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.22-1.28 (m, 10H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (M+1):645
209	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 12.2, 9.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 17.0, 12.7 Hz, 1H), 3.44-3.62 (m, 3H), 3.37 (tt, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.22-1.28 (m, 9H), 1.10-1.14 (m, 3H); LCMS (M+1):682
210	1-(2-(4-(4-(5-(2-((diisopropilo(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.90-7.97 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.38 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 12.2, 9.5 Hz, 1H), 4.91-4.98 (m, 2H), 4.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.46-3.64 (m, 3H), 3.40 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 24.0, 13.6 Hz, 2H), 1.79 (qd, J = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 1.56 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 1.22-1.31 (m, 9H), 1.10-1.19 (m, 3H); LCMS (M+1):682
211	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 16.4, 13.0 Hz, 1H), 3.44-3.62 (m, 3H), 3.38 (qd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.22-1.30 (m, 9H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (M+1):644
212	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55-8.55 (m, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 16.7, 13.3 Hz, 1H), 3.45-3.62 (m, 3H), 3.39 (td, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.03-2.11 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 9H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (M+1):683
213	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H),

	ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisopropilo-l6-sulfanona;	5.78 (s, 1H), 5.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.44-3.62 (m, 3H), 3.37 (qd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 2.80 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 16.8 Hz, 8H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.22-1.30 (m, 9H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (M+1):615
214	((2-(3-(2-(1-(2-((3-cloropirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, dimethylsulfoxide-d ₆) δ 8.20 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.20 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 10.8, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.25-5.32 (m, 2H), 4.31 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 3.37 (tt, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.11 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.08 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H); LCMS(M+1):593.05
215	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(metiltio)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 12.5, 9.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.05-3.11 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.81-2.90 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.16-2.36 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H); LCMS (M+1):605.1
216	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 11.8, 9.9 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 14.7 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72-3.89 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.71 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 1.81 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (M+1):717
217	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00-8.03 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 11.9, 9.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 20.0, 14.5 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.72-3.85 (m, 5H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.23 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.51 (dd, J = 12.1, 9.0 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (M+1):678
218	3-cloro-1-(2-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((isopropilo(oxo)(fenilo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 6.98 (td, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (ddd, J = 10.4, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.8, 9.9 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.35 (d, J

	)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	= 13.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.72-3.85 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.51-1.64 (m, 1H), 1.01 (q, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (M+1):750
219	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetil)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropil o)(fenilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 6.99 (td, J = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 10.7, 8.3 Hz, 2H), 6.38 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 17.1, 9.5 Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.23 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 8H), 1.72 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.22-1.26 (m, 3H), 1.12 (dd, J = 12.1, 6.9 Hz, 3H); LCMS (M+1):649.15
220	1-(2-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((isopropilo(oxo)(fenilo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-5-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.60-7.73 (m, 4H), 6.99 (td, J = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 10.9, 8.4 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 19.6, 15.6 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 17.1, 9.5 Hz, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.41 (tt, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 24.0, 12.7 Hz, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.57 (qd, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 1.21-1.27 (m, 3H), 1.03-1.12 (m, 3H); LCMS (M+1):716.1
221	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetil)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropil o)(fenilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 6.88-7.29 (m, 4H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.6, 10.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.72-3.85 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (M+1):721.1
222	1-(2-(4-(4-(5-(2-fluoro-6-((isopropilo(oxo)(fenilo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91-7.92 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 6.99 (td, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.36-6.41 (m, 2H), 4.90-4.99 (m, 2H), 4.36 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 17.0, 9.4 Hz, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.41 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.56 (qd, J = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 1.21-1.27 (m, 3H), 1.10-1.14 (m, 3H); LCMS (M+1):716
223	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetil)piperidina-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m,

	4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona;	¹ H), 7.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59-6.65 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 11.6, 10.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.32 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.72-3.85 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.19-3.23 (m, 1H), 2.79 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (M+1):716
224	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.30-6.36 (m, 1H), 5.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.78 (q, J = 12.9 Hz, 1H), 1.53 (dd, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 1.19-1.32 (m, 9H), 1.02 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 3H); LCMS (M+1):739.05
225	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.30-6.36 (m, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.25 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.55 (dd, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 1.19-1.27 (m, 9H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS (M+1):685.05
226	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-ciclopropilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 5.39 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.54-3.69 (m, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.26 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.09 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.19-1.27 (m, 9H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.68 (dd, J = 7.3, 4.4 Hz, 2H); LCMS (M+1):711.1
227	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 6H), 6.30-6.36 (m, 1H), 5.43 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.26 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (M+1):703.05
228	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.30-6.36 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.01 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.54-3.69 (m, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.23 (t, J = 11.6 Hz, 1H),

	ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	2.78-2.88 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 8H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.26 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS (M+1):631.15
229	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.30-6.36 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.39 (td, J = 13.4, 7.1 Hz, 2H), 3.20-3.24 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.25 (dd, J = 6.7, 2.6 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS (M+1):698.05
230	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 6.30-6.36 (m, 1H), 5.07 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.22 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.53 (dd, J = 22.6, 10.4 Hz, 1H), 1.25 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS(M+1):660.1
231	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((diisopropilo(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91-7.97 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.30-6.40 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.26 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (M+1):698.05
232	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.30-6.36 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.30 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.26 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (M+1):699.05
233	((2-(3-(2-(1-(2-(2H-indazol-2-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)diisopropil o-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (dt, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.4, 6.7, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.31-6.36 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 27.4, 16.1 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.85 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 26.2, 14.2 Hz, 1H),

		1.26 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 5.9 Hz, 3H); LCMS (M+1):653.1
234	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)(isopropilo)(fenilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 3H), 6.98 (td, J = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (ddd, J = 10.3, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.8, 9.9 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.93-4.03 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.24-3.27 (m, 1H), 2.86 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.07-2.13 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89-0.94 (m, 3H); LCMS (M+1):757.25
235	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(metilsulfonilo)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.30-8.35 (m, 2H), 7.50 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 12.5, 9.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.55 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.39-3.44 (m, 3H), 3.23-3.38 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 3H), 2.96 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.28 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H); LCMS (M+1):637
236	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((6-(trifluorometil)piridazina-3-ilo)tio)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 7.52-7.60 (m, 2H), 7.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 12.5, 9.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.18 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 16.5, 12.5 Hz, 1H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 4H), 2.27 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.89-2.00 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 24.8, 11.9, 4.0 Hz, 1H); LCMS (M+1):643
237	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 11.3, 10.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.47-5.51 (m, 1H), 4.33 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.86 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.53 (td, J = 12.0, 8.7 Hz, 1H), 1.21-1.30 (m, 4H), 1.14-1.20 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):725.25.
238	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (q, J = 3.1 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 6H), 6.30 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.15 (tdd, J = 14.4, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.79 (dd, J = 20.9, 11.5 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 21.2, 11.2 Hz, 1H), 1.14-1.27 (m,

		7H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):689.1
239	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.25 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.18 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.08 (q, J = 11.8 Hz, 2H), 1.79 (q, J = 11.6 Hz, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 0.94-1.27 (m, 10H); LCMS (M+1):671.1
240	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.11-3.27 (m, 2H), 2.80 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.02-2.09 (m, 8H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.53 (dd, J = 21.2, 11.5 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 3H), 0.93-1.20 (m, 6H); LCMS (M+1):618
241	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.94 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.81 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.81 (dd, J = 21.2, 11.2 Hz, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.26 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 3H), 0.93-1.19 (m, 6H); LCMS (M+1):671.1
242	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 3H), 6.94 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.10-3.28 (m, 2H), 2.80 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.82 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.26 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 3H), 0.93-1.19 (m, 6H); LCMS (M+1):684.15
243	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.89-6.96 (m, 2H), 6.30 (dd, J = 11.3, 10.7 Hz, 1H), 5.04-5.07 (m, 2H), 4.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.10-3.28 (m, 2H), 2.79 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.53 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 3H), 0.93-1.19 (m, 6H); LCMS (M+1):646.15

244	((2-(3-(4-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dietil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (td, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 17.0, 12.8 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.15-3.29 (m, 4H), 3.05-3.13 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.01 (t, J = 15.3 Hz, 2H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.50 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS (M+1):695.05
245	((2-(3-(4-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)dietil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.51 (s, 1H), 6.88-7.29 (m, 5H), 6.71 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 12.6, 9.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 17.2, 12.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 3.05-3.29 (m, 6H), 2.78 (dd, J = 12.6, 10.6 Hz, 1H), 1.97-2.04 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS (M+1):659.1
246	dietil((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.51 (s, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.25 (dd, J = 12.7, 9.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 17.0, 12.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 3.05-3.27 (m, 6H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97-2.04 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):641.1
247	dietil((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.60 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 12.6, 9.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.72-3.80 (m, 4H), 3.61 (dd, J = 17.1, 9.0 Hz, 1H), 3.02-3.28 (m, 6H), 2.70-2.75 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS (M+1):616.1
248	dietil((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 12.6, 9.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 16.9, 12.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 3.03-3.26 (m, 6H), 2.70-2.76 (m, 1H), 1.95 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS (M+1):654.1
249	dietil((3-fluoro-2-(3-(4-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz,

	ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-2-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)-l6-sulfanona;	¹ H), 5.35 (s, 2H), 4.31 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 17.1, 12.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 3.04-3.27 (m, 6H), 2.71-2.77 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 2H), 1.71 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS (M+1):655.05
250	1-(2-(4-(2-(5-(2-((dietil(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)-6-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-4-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90-7.91 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 19.1, 16.6 Hz, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 3.99 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 16.8, 12.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 16.9, 9.0 Hz, 1H), 3.06-3.29 (m, 6H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.02 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.03-1.10 (m, 3H); LCMS (M+1):654.1
251	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((6-metoxipirimidina-4-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.42 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (td, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.18 (dd, J = 12.2, 9.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 14.1 Hz, 4H), 3.80 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 16.5, 12.2 Hz, 1H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.09 (d, J = 9.8 Hz, 3H), 2.92 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 2.85 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.16-2.25 (m, 2H), 1.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H); LCMS (M+1):589.1
252	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisobutil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.16 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.09 (dd, J = 12.0, 9.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.07-3.19 (m, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 4H), 1.79 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.47-1.57 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 9H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS (M+1):751.1
253	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(5-metilo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (dd, J = 12.1, 9.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.40 (qd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.09-3.21 (m, 3H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 7H), 1.82 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.55-1.66 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 9H), 0.77-0.81 (m, 3H); LCMS (M+1):697.1
254	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.09 (dd, J = 12.0, 9.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.01 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.07-3.26 (m, 4H), 2.91-2.97 (m,

	fluorofenil)imino)diisobutil-16-sulfanona;	¹ H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.16 (td, J = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 16.9 Hz, 8H), 1.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.50-1.53 (m, 1H), 0.92-0.96 (m, 9H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS (M+1):643.1
255	((2-(3-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisobutil-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.88-7.30 (m, 6H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.09 (dd, J = 12.0, 9.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 3H), 2.92-2.97 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.05-2.21 (m, 4H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.53-1.56 (m, 1H), 0.91-0.99 (m, 9H), 0.76-0.79 (m, 3H); LCMS (M+1):715.05
256	((2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisobutil-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 12.0, 9.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 30.8, 16.4 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 4H), 2.94 (dd, J = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.06-2.21 (m, 4H), 1.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 0.92-0.96 (m, 10H), 0.75-0.78 (m, 3H); LCMS (M+1):649.05
257	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 12.2, 9.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 30.6, 16.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.07-3.24 (m, 4H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.16 (qd, J = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.70 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 0.92-0.98 (m, 9H), 0.77 (t, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (M+1):629.1
258	((2-(3-(2-(1-(2-(2H-indazol-2-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-fluorofenil)imino)diisobutil-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (dt, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 12.0, 9.8 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 27.1, 15.9 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.08-3.19 (m, 3H), 2.94 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.06-2.23 (m, 4H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.51-1.64 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 9H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS (M+1):665.1
259	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.39 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.09 (dd, J = 12.2, 9.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.33 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.07-3.19 (m, 3H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.79 (t, J = 12.0 Hz, 1H),

		2.12-2.22 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 9H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (M+1):710.1
260	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-metoxipiridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 12.2, 9.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 30.6, 16.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.07-3.24 (m, 4H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.16 (qd, J = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.70 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 0.92-0.98 (m, 9H), 0.77 (t, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (M+1):672.1
261	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((3-(trifluorometil)pirazina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)diisobutil-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54-8.55 (m, 1H), 8.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.09 (dd, J = 12.1, 9.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.38 (qd, J = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.08-3.19 (m, 3H), 2.94 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.06 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 9H), 0.77 (t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (M+1):711.1
262	((3-fluoro-2-(3-(2-(1-(2-((2-(trifluorometil)piridina-3-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)dimetil-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.16 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 17.4, 13.4 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 16.6, 12.5 Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.08 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 2.18 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H); LCMS (M+1):626
263	((2-(3-(2-(1-(2-(1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)-3-clorofenil)imino)(etilo)(iso propilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.41 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.94 (td, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.09-5.21 (m, 2H), 4.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.11-3.29 (m, 3H), 2.81 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.55 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.21-1.35 (m, 3H), 1.13-1.20 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):589.05
264	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-16-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 0.5 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 32.2, 16.5 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 2H), 2.96 (dt, J = 21.3, 7.3 Hz, 1H),

		2.83 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.22-1.35 (m, 3H), 1.13-1.21 (m, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):657
265	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-((6-metilo-3-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.94-7.97 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.85-7.03 (m, 2H), 6.30 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06-5.27 (m, 2H), 4.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.93-3.00 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 37.2 Hz, 1H), 1.21-1.35 (m, 3H), 1.13-1.19 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H); LCMS (M+1):698
266	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 30.1, 16.6 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 2H), 2.96 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.13-1.29 (m, 6H), 1.00 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):623
267	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 6.94 (td, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 30.1, 16.4 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.95 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.67-1.70 (m, 1H), 1.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 3H), 1.13-1.19 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H); LCMS (M+1):603.05
268	1-(2-(4-(4-(5-(2-cloro-6-((etilo(isopropilo)(oxo)-l6-sulfaneilideno)amino)fenilo)-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo)tiazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piridina-2(1H)-ona ;	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91-7.97 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.28 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.25-1.33 (m, 3H), 1.13-1.20 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H); LCMS (M+1):684
269	((3-cloro-2-(3-(2-(1-(2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)tiazol-4-ilo)-4,5-dihidroisoxazol-5-	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 3H), 2.81 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 9.3 Hz, 9H), 1.76 (d, J =

	ilo)fenilo)imino)(etilo)(isopropilo)-l6-sulfanona	11.7 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 3H), 1.13-1.20 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H); LCMS (M+1):651
--	---	--

* Nombres de compuestos generados con Chemdraw Professional 19.1

Como se describe aquí, los compuestos de la Fórmula General (I) muestran actividades fungicidas que se ejercen sobre numerosos hongos fitopatógenos que atacan importantes cultivos agrícolas. Los compuestos de la presente invención fueron evaluados por su actividad, tal como se describe en las siguientes pruebas:

5 EJEMPLOS DE BIOLOGÍA:

Phytophthora infestans (Mildíu de la patata y el tomate):

PRUEBA IN VITRO: Los compuestos se disolvieron en 0.3% dimetilsulfóxido y después fueron agregados a un medio de agar centeno (Rye Agar) justo antes de distribuirlos en placas de Petri. El medio de 5 ml con el compuesto en la concentración deseada se distribuyó en placas de Petri estériles de 60 mm. Después de la solidificación, se sembró en cada placa un disco micelial de 5 mm tomado de la periferia de la placa de cultivo virulento en crecimiento activo. Las placas se incubaron en cámaras de crecimiento a 18° C de temperatura y 95% de humedad relativa durante siete días y se midió el crecimiento radial, que se comparó con el del control sin tratamiento.

Los compuestos			1	2	3	4	5	6	7	8	11	13
15	14	16	17	18	19	20	21	22	23	24	27	28
	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	55	56
	57	58	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	82	83
20	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119
	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131
	132	133	135	136	137	138	139	141	142	143	144	146
25	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158
	160	161	162	164	165	166	169	171	173	174	175	176
	177	178	179	181	182	183	184	186	187	188	189	190
	191	196	197	198	199	201	202	203	204	205	206	207

208 209 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220
221 222 226 227 228 229 230 232 233 234 235 239
240 241 242 243 244 245 a 30 ppm dieron igual o más que 70% de control
en estas pruebas en comparación con el control sin tratamiento, que mostró un desarrollo extenso de la
5 enfermedad.

INVERNADERO:

Ejemplo A: Prueba *Phytophthora infestans* en tomate

Los compuestos se disolvieron en 2% dimetilsulfóxido / acetona y después se mezclaron con agua
conteniendo un emulsionante hasta lograr un volumen de pulverización calibrado de 50 ml. Las soluciones
10 de prueba se vertieron en botellas de pulverización para otras aplicaciones.

Para probar la actividad preventiva de los compuestos, las plantas de tomate jóvenes y saludables criadas
en invernadero fueron pulverizadas con la preparación del compuesto activo a las dosis de aplicación
indicadas en las cabinas de pulverización usando boquillas de cono hueco. Un día después del tratamiento,
las plantas se inocularon con una suspensión de esporas (agua estéril fría) conteniendo 0.24×10^6 del inóculo
15 *Phytophthora infestans*. Después de la inoculación, las plantas se mantuvieron en la oscuridad a 15° C
durante 24 horas, y luego se mantuvieron en la cámara del invernadero a una temperatura de 18° C de
temperatura y 95-100% de humedad relativa para la expresión de la enfermedad.

Se llevó a cabo una evaluación visual del rendimiento del compuesto mediante la calificación de la gravedad
de la enfermedad (en una escala del 0-100%) en plantas tratadas a los 3, 7, 10 y 15 días después de la
20 aplicación. La eficacia (% de control) de los compuestos se calculó comparando el índice de enfermedad
en el tratamiento con el control sin tratamiento. También se evaluó la compatibilidad de los compuestos
con las plantas al registrar síntomas como necrosis, clorosis y retraso del crecimiento. Los compuestos 3

4 5 6 7 14 19 20 21 26 31 32 33
40 41 42 45 49 50 51 55 57 61 65 66
25 67 68 69 70 71 72 73 75 82 83 84 85
86 99 100 102 104 105 108 109 110 111 112 113
114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125
126 127 128 129 130 131 132 133 135 136 137 138
139 140 141 142 143 144 147 148 149 150 151 152
30 154 155 156 157 158 160 172 a 50 ppm dieron igual o más que 70% de
control en estas pruebas en comparación con el control sin tratamiento, que mostró un desarrollo extenso

de la enfermedad.

Ejemplo B: **Prueba *Plasmopara viticola* en uvas**

Los compuestos se disolvieron en 2% DMSO/ acetona y después se mezclaron con agua conteniendo un emulsionante hasta lograr un volumen de pulverización calibrado de 50 ml. Las soluciones de pulverización se vertieron en botellas de pulverización para otras aplicaciones.

Para probar la actividad preventiva de los compuestos, se pulverizaron plántulas de uva Thompson, sin semillas, sanas, de cinco semanas de edad, cultivadas en invernadero, con la preparación del compuesto activo a las dosis de aplicación indicadas en cabinas de pulverización utilizando boquillas de cono hueco. Un día después del tratamiento, las plantas se inocularon con una suspensión (agua esterilizada) conteniendo 6×10^4 del inóculo *Plasmopara viticola*. Las plantas inoculadas se mantuvieron en cámara de invernadero a 18-21° C de temperatura y 95-100% de humedad relativa para la expresión de la enfermedad.

Se llevó a cabo una evaluación visual del rendimiento del compuesto mediante la calificación de la gravedad de la enfermedad (en una escala del 0-100%) en plantas tratadas a los 3, 7 y 10 días después de la aplicación. La eficacia (% de control) de los compuestos se calculó comparando el índice de enfermedad en el tratamiento con el control sin tratamiento. También se evaluó la compatibilidad de los compuestos con las plantas mediante el registro de síntomas como necrosis, clorosis y retraso del crecimiento.

Los compuestos 3 4 5 6 7 175 177 a 50 ppm dieron igual o más que 70% de control en estas pruebas en comparación con el control sin tratamiento, que mostró un desarrollo extenso de la enfermedad.

Habiendo descrito la invención con referencia a ciertas realizaciones preferidas, otras realizaciones serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la consideración de la especificación. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto de materiales como de métodos, sin apartarse del alcance de la invención.