

FLUOROALQUIL-OXADIAZOLES Y SUS USOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud provisional estadounidense con número de serie 63/064,516, presentada el 12 de agosto de 2020, la solicitud
5 provisional estadounidense con número de serie 63/027,602, presentada el 20 de mayo de 2020, y la solicitud provisional estadounidense con número de serie 62/951,853, presentada el 20 de diciembre de 2019, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad para todos los fines.

ANTECEDENTES

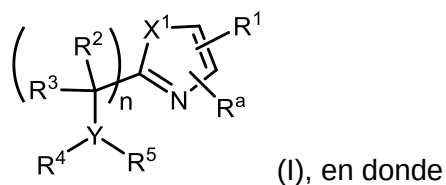
10 La histona deacetilasa (HDAC) es una clase de enzimas con actividad deacetilasa con una amplia gama de sustratos genómicos y no genómicos. Hay once enzimas HDAC dependientes de zinc clasificadas en función de la identidad de secuencia y la actividad catalítica.

Se han descrito y utilizado inhibidores de histona deacetilasa en diversas aplicaciones terapéuticas, incluidas la oncología, neurodegeneración, enfermedad autoinmune, neuropatía
15 periférica inducida por la quimioterapia e indicaciones cardíacas. Sin embargo, muchos inhibidores de HDAC son no específicos (es decir, inhiben la actividad de más de una HDAC con más o menos la misma afinidad). Cuando se administran a seres humanos, estos denominados inhibidores de pan-HDAC (p. ej., SAHA y panabinoestat) exhiben efectos adversos significativos, como fatiga, náuseas, diarrea y trombocitopenia. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores
20 de HDAC que se dirijan selectivamente a una HDAC particular, como la HDAC6.

COMPENDIO

La presente descripción se refiere a compuestos que inhiben selectivamente la actividad de la HDAC6 y usos de estos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos. Por ejemplo, la presente descripción proporciona moléculas pequeñas y composiciones, así como
25 composiciones terapéuticas y usos de compuestos de moléculas pequeñas específicos.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

5

R^a se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C₁₋₃ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, y alcoxi;
R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alcoxi, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, y cicloalquilo, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R² y R³ junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, arilo, arilheteroarilo, alquilenarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, haloalquilo, y alcoxi, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales son

5 opcionalmente sustituidos; X^1 se selecciona del grupo que consiste en S, O, NH y NR^6 , en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclilo;

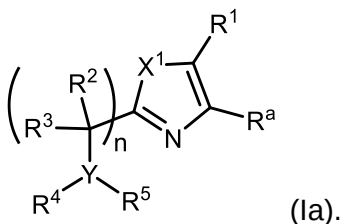
R^9 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1-C_6 alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclilo;

10 Y se selecciona del grupo que consiste en CR^2 , O, N, S, SO, y SO_2 , en donde cuando Y es O, S, SO, o SO_2 , R^5 no está presente y cuando R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, Y es CR^2 o N; y

n se selecciona de 0, 1 y 2.

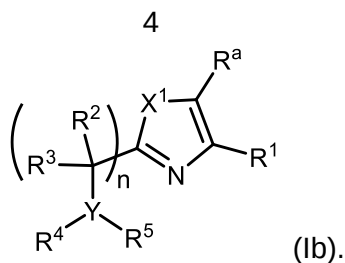
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia),

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

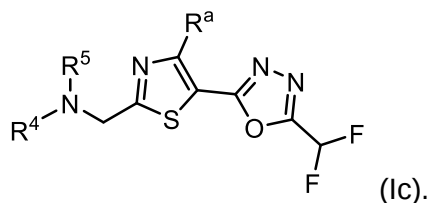


En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ib),

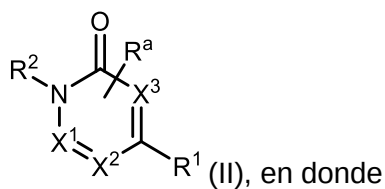
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



- 5 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 R^a se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C₁₋₃ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, y alcoxi;

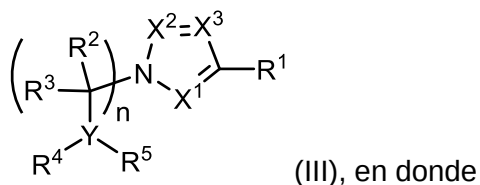
R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, $-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_mN(R^3)$ arilo, $-(CH_2)_mO$ arilo, $-(CH_2)_m(SO_2)$ arilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, $-(CH_2)_mN(R^3)$ heteroarilo, $-(CH_2)_mO$ heteroarilo, $-(CH_2)_m$ cicloalquilo, $-(CH_2)_m$ heterociclilo, $-(CH_2)_m(COOH)$, $-(CH_2)_m(COOR^3)$, $-(CH_2)_m(CONR^3R^4)$, $-(CH_2)_m(NR^3SO_2NR^3R^4)$, y $-(CH_2)_m(SO_2R^3)$, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, en donde m se selecciona de 1, 2, o 3;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, y alquilo cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R^3 y R^4 junto con el átomo al que se unen forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 y

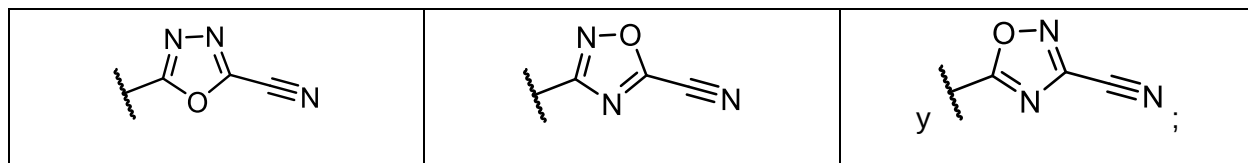
X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independientemente de C y N, con la condición de que X^1 y X^2 no pueden ser ambos N.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



15

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



R^a se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C_{1-3} alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, y alcoxi;
 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alcoxi,
haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, y cicloalquilo, o R^2 y R^3 junto con el átomo al que se unen
5 forman un cicloalquilo o heterociclilo;

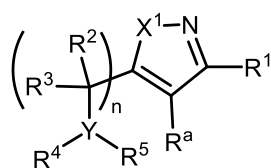
R^4 y R^5 se seleccionan del grupo que consiste en H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, arilo, arilheteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, haloalquilo, y
alcoxi, o R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo;

X^1 , X^2 , y X^3 se seleccionan del grupo que consiste en: (1) X^1 es CR^a , X^2 es N, y X^3 es CR^a ; (2) X^1
10 es N, X^2 es CR^a , y X^3 es CR^a ; (3) X^1 es CR^a , X^2 es CR^a , y X^3 es N; (4) X^1 es N, X^2 es CR^a , y X^3 es
N; (5) X^1 es CR^a , X^2 es N, y X^3 es N; y (6) X^1 es N, X^2 es N, y X^3 es CR^a ;

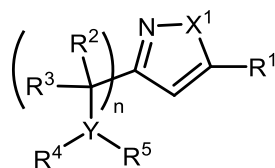
Y se selecciona del grupo que consiste en CR^2 , O, N, S, SO, y SO_2 , en donde cuando Y es O, S,
SO, o SO_2 , R^5 no está presente y cuando R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un
cicloalquilo o heterociclilo, Y es CR^2 o N; y

15 n es 1 o 2.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (IV),
o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

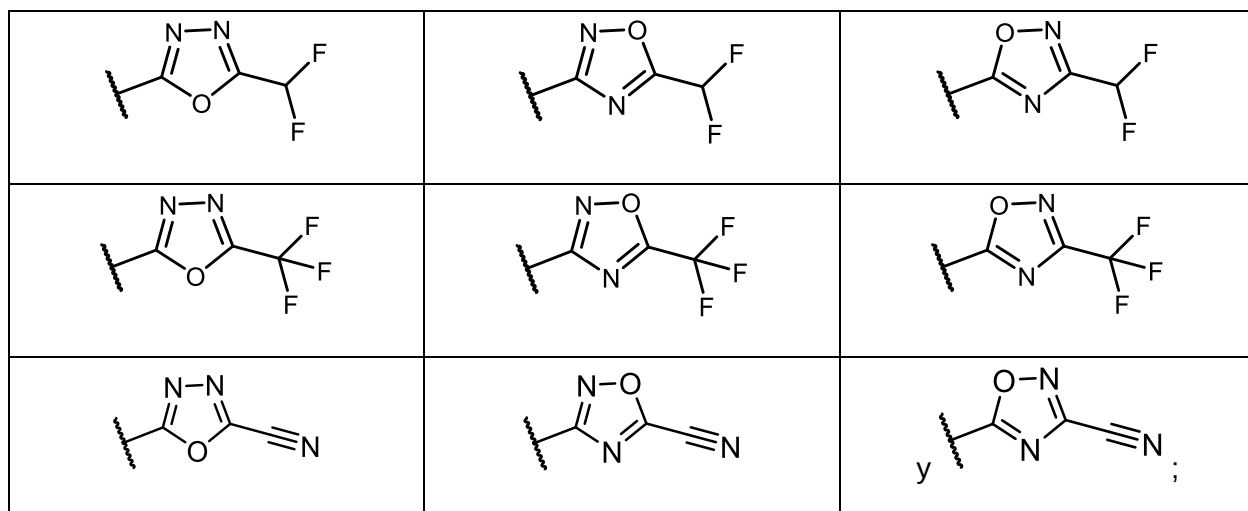


(IVa) o



(IVb), en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



R^a se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C₁₋₃ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, y alcoxi;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alcoxi, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, y cicloalquilo, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R² y R³ junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -(SO₂)R², -(SO₂)NR²R³, -(CO)R², -(CONR²R³), arilo, arilheteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, haloalquilo, y alcoxi, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R⁴ y R⁵

junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo;

X¹ se selecciona del grupo que consiste en O, S, NH, o NR⁶, en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclilo; y

Y se selecciona del grupo que consiste en CR², O, N, S, SO, y SO₂, en donde cuando Y es O, S, SO, o SO₂, R⁵ no está presente y cuando R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, Y es CR² o N; y

n se selecciona de 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos terapéuticos que comprenden el uso de los compuestos descritos en la presente descripción (es decir, Fórmula (I),

Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (Id-1), Fórmula (Id-2), Fórmula (Id-3), Fórmula (Id-4), Fórmula (Ie), Fórmula (Ie-1), Fórmula (If), Fórmula (If-1), Fórmula (Ig), Fórmula (Ig-1), Fórmula (Ih), Fórmula (Ih-1), Fórmula (Ii), Fórmula (Ii-1), Fórmula (Ij), Fórmula (Ij-1), Fórmula (Ik), Fórmula (Ik-1), Fórmula (Ik-2), Fórmula (Ik-3), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IVa), y Fórmula (IVb)) en el tratamiento de pacientes que sufren de trastornos proliferativos de células aberrantes, agregación de la proteína β -amiloide, agregación de proteínas poliglutaminas, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, trastornos psiquiátricos, depresión, enfermedad autoinmune, enfermedades inflamatorias (p. ej., enfermedad o trastorno inflamatorio intestinal (EI), síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (CU), glaucoma, psoriasis, pioderma gangrenoso, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis idiopática juvenil, y osteoartrosis, sepsis, lesión renal aguda, lesión pulmonar, lesión por isquemia y reperfusión de órganos sólidos), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEc), indicaciones que incluyen, pero no se limitan a, la formación de inflamomas que provocan la muerte celular y la inflamación, neuropatía inducida por la quimioterapia, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, fibrosis pulmonar idiopática, disfunción eréctil, hipertensión, distrofia muscular, y/o enfermedades o trastornos cardíacos. Los trastornos proliferativos incluyen, pero no se limitan a, gliomas malignos, cáncer de mama, carcinoma de células basales, meduloblastomas, tumores neuroectodérmicos y ependimomas. Las enfermedades o trastornos cardíacos que pueden tratarse con los compuestos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, cardiopatía coronaria, miocardiopatía, endocarditis, defectos cardiovasculares congénitos, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía valvular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de QT largo, arritmia auricular, arritmia ventricular, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, valvulopatía cardíaca, calcificación de la válvula cardíaca, no compactación del ventrículo izquierdo, defecto del tabique ventricular, e isquemia.

DEFINICIONES

Si bien se cree que los siguientes términos son bien comprendidos por un experto en la técnica, las siguientes definiciones se exponen para facilitar la explicación de la materia descrita en la presente descripción.

- 5 El término “un” o “una” se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, “un inhibidor de HDAC6” se refiere a uno o más inhibidores de HDAC6 o al menos un inhibidor de HDAC6. Como tal, los términos “un” (o “una”), “uno o más” y “al menos uno” se usan indistintamente en la presente descripción. Además, la referencia a “un inhibidor” mediante el artículo indefinido “un” no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los inhibidores, a menos que el
- 10 contexto claramente requiera que haya uno y solo uno de los inhibidores.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye aquellas obtenidas mediante la reacción del compuesto activo que funciona como una base, con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido

15 cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido carbónico, etc. Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácido pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico apropiado mediante cualquiera de una cantidad de métodos conocidos.

- 20 “Alquilo” o “grupo alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos completamente saturada, lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un único enlace. Se incluyen alquilos que comprenden cualquier cantidad de átomos de carbono de 1 a 12. Un alquilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un C₁-C₁₂ alquilo, un alquilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un C₁-C₁₀ alquilo, un alquilo
- 25 que comprende hasta 6 átomos de carbono es un C₁-C₆ alquilo y un alquilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un C₁-C₅ alquilo. Un C₁-C₅ alquilo incluye C₅ alquilos, C₄ alquilos, C₃

alquilos, C₂ alquilos y C₁ alquilos (es decir, metilo). Un C₁-C₆ alquilo incluye todos los restos descritos anteriormente de C₁-C₅ alquilos pero también incluye C₆ alquilos. Un C₁-C₁₀ alquilo incluye todos los restos descritos anteriormente de C₁-C₅ alquilos y C₁-C₆ alquilos, pero también incluye C₇, C₈, C₉ y C₁₀ alquilos. De manera similar, un C₁-C₁₂ alquilo incluye todos los restos anteriores, pero también incluye C₁₁ y C₁₂ alquilos. Los ejemplos no limitantes de C₁-C₁₂ alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *sec*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *t*-amilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, y *n*-dodecilo. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido.

- 10 “Alquilenos” o “cadena de alquilenos” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo divalente completamente saturado lineal o ramificado, y que tiene de uno a doce átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de C₁-C₁₂ alquilenos incluyen metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares. La cadena de alquilenos se une al resto de la molécula a través de un único enlace y a un grupo radical (p. ej., aquellos descritos en la presente descripción) a través de un único enlace.
- 15 Los puntos de unión de la cadena de alquilenos al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, una cadena de alquilenos puede ser opcionalmente sustituida.

- 20 “Alquenilos” o “grupo alquenilos” se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Cada grupo alquenilo se une al resto de la molécula mediante un único enlace. Se incluyen grupos alquenilos que comprenden cualquier cantidad de átomos de carbono de 2 a 12. Un grupo alquenilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un C₂-C₁₂ alquenilo, un alquenilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un C₂-C₁₀ alquenilo, un grupo alquenilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un C₂-C₆ alquenilo y un alquenilo que comprende hasta
- 25 5 átomos de carbono es un C₂-C₅ alquenilo. Un C₂-C₅ alquenilo incluye C₅ alquenilos, C₄

alquenilos, C_3 alquenilos, y C_2 alquenilos. Un C_2-C_6 alquenilo incluye todos los restos descritos anteriormente de C_2-C_5 alquenilos pero también incluye C_6 alquenilos. Un C_2-C_{10} alquenilo incluye todos los restos descritos anteriormente de C_2-C_5 alquenilos y C_2-C_6 alquenilos, pero también incluye C_7 , C_8 , C_9 y C_{10} alquenilos. De manera similar, un C_2-C_{12} alquenilo incluye todos los restos anteriores, pero también incluye C_{11} y C_{12} alquenilos. Los ejemplos no limitantes de C_2-C_{12} alquenilo incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (allilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, 7-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 4-nonenilo, 5-nonenilo, 6-nonenilo, 7-nonenilo, 8-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo, 4-decenilo, 5-decenilo, 6-decenilo, 7-decenilo, 8-decenilo, 9-decenilo, 1-undecenilo, 2-undecenilo, 3-undecenilo, 4-undecenilo, 5-undecenilo, 6-undecenilo, 7-undecenilo, 8-undecenilo, 9-undecenilo, 10-undecenilo, 1-dodecenilo, 2-dodecenilo, 3-dodecenilo, 4-dodecenilo, 5-dodecenilo, 6-dodecenilo, 7-dodecenilo, 8-dodecenilo, 9-dodecenilo, 10-dodecenilo, y 11-dodecenilo. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido.

“Alquenileno” o “cadena de alquenileno” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo divalente insaturado lineal o ramificada que tiene una o más olefinas y de dos a doce átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de C_2-C_{12} alquenileno incluyen etenileno, propenileno, *n*-butenileno, y similares. La cadena de alquenileno se une al resto de la molécula a través de un único enlace y a un grupo radical (p. ej., aquellos descritos en la presente descripción) a través de un único enlace. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, una cadena de alquenileno puede ser opcionalmente sustituida.

“Alquinilo” o “grupo alquinilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Cada grupo alquinilo se une al resto de la molécula mediante un único enlace. Se incluyen grupos alquinilo que comprenden cualquier cantidad de átomos de carbono de 2 a 12. Un grupo alquinilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un C₂-C₁₂ alquinilo, un alquinilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un C₂-C₁₀ alquinilo, un grupo alquinilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un C₂-C₆ alquinilo y un alquinilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un C₂-C₅ alquinilo. Un C₂-C₅ alquinilo incluye C₅ alquinos, C₄ alquinos, C₃ alquinos, y C₂ alquinos. Un C₂-C₆ alquinilo incluye todos los restos descritos anteriormente de C₂-C₅ alquinos pero también incluye C₆ alquinos. Un C₂-C₁₀ alquinilo incluye todos los restos descritos anteriormente de C₂-C₅ alquinos y C₂-C₆ alquinos, pero también incluye C₇, C₈, C₉ y C₁₀ alquinos. De manera similar, un C₂-C₁₂ alquinilo incluye todos los restos anteriores, pero también incluye C₁₁ y C₁₂ alquinos. Los ejemplos no limitantes de C₂-C₁₂ alquino incluyen etino, propino, butino, pentino y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido.

“Alquinileno” o “cadena de alquinileno” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo divalente insaturado lineal o ramificada que tiene uno o más alquinos y de dos a doce átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de C₂-C₁₂ alquinileno incluyen etinileno, propinileno, *n*-butinileno, y similares. La cadena de alquinileno se une al resto de la molécula a través de un único enlace y a un grupo radical (p. ej., aquellos descritos en la presente descripción) a través de un único enlace. Los puntos de unión de la cadena de alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena que tengan una valencia adecuada. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, una cadena de alquinileno puede ser opcionalmente sustituida.

“Alcoxi” se refiere a un grupo de la fórmula -OR_a donde R_a es un alquilo, alqueno o alquinilo como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se

indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alcoxi puede ser opcionalmente sustituido.

“Ariilo” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático, y que se une al resto de la molécula mediante un
5 único enlace. A los efectos de esta descripción, el ariilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado o puenteado. Los ariilos incluyen, pero no se limitan a, ariilos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-
indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenio, pireno, y
10 trifenileno. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el “ariilo” puede ser opcionalmente sustituido.

“Carbociclilo”, “anillo carbocíclico” o “carbociclo” se refiere a una estructura de anillos, en donde los átomos que forman el anillo son cada uno carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un único enlace. Los anillos carbocíclicos pueden comprender de 3 a 20 átomos de
15 carbono en el anillo. Los anillos carbocíclicos incluyen ariilos y cicloalquilo, cicloalquenilo, y cicloalquinilo como se define en la presente descripción. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo carbociclilo puede ser opcionalmente sustituido.

“Carbociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_d$ donde R_b es un grupo alquilenilo, alquenileno, o alquinileno como se definió anteriormente y R_d es un radical carbociclilo como se
20 definió anteriormente. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo carbociclilalquilo puede ser opcionalmente sustituido.

“Cicloalquilo” se refiere a un hidrocarburo monocíclico o policíclico completamente saturado estable no aromático que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir
25 sistemas de anillo fusionado o puenteado, que tienen de tres a veinte átomos de carbono (p. ej., que tienen de tres a diez átomos de carbono) y que se une al resto de la molécula mediante un único

enlace. Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los cicloalquilos policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo cicloalquilo puede ser

5 opcionalmente sustituido.

“Cicloalquenilo” se refiere a un hidrocarburo monocíclico o policíclico estable no aromático que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono, que pueden incluir sistemas de anillo fusionado o puenteado, que tienen de tres a veinte átomos de carbono, preferentemente que tienen de tres a diez átomos de carbono, y que

10 se une al resto de la molécula mediante un único enlace. Los cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, cicloctenilo, y similares. Los cicloalquenilos policíclicos incluyen, por ejemplo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo cicloalquenilo puede ser opcionalmente sustituido.

15 “Cicloalquinilo” se refiere a un hidrocarburo monocíclico o policíclico estable no aromático que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono, que pueden incluir sistemas de anillo fusionado o puenteado, que tienen de tres a veinte átomos de carbono, preferentemente que tienen de tres a diez átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un único enlace. El cicloalquinilo monocíclico incluye, por ejemplo,

20 cicloheptinilo, ciclooctinilo, y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo cicloalquinilo puede ser opcionalmente sustituido.

“Haloalquilo” se refiere a un alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. A menos que se indique de

25 cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo haloalquilo puede ser opcionalmente sustituido.

“Heterociclilo”, “anillo heterocíclico” o “heterociclo” se refiere a un anillo estable aromático, saturado o insaturado de 3 a 20 miembros que consiste en de dos a diecinueve átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que se une al resto de la molécula mediante un único enlace. Los anillos heterociclilo o heterocíclicos incluyen heteroarilos, heterociclilalquilos, heterociclilalquenilos, y heterociclilalquinilos. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado o puenteado; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el heterociclilo pueden ser opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado; y el heterociclilo puede ser parcial o completamente saturado. Los ejemplos de tal heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido.

“Heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo de 5 a 20 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a diecinueve átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, al menos un anillo aromático, y que se une al resto de la molécula mediante un único enlace. A los efectos de esta descripción, el heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado o puenteado; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el heteroarilo pueden ser opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo,

benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 5 carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenilo-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, 10 pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido.

“Heterociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula -R_b-R_e donde R_b es un grupo alqueno, 15 alquenileno, o alquinileno como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se definió anteriormente. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo heterocicloalquilalquilo puede ser opcionalmente sustituido.

El término “sustituido” usado en la presente descripción significa cualquiera de los grupos descritos en la presente descripción (p. ej., alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, aralquilo, 20 carbociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, haloalquilo, heterociclilo, y/o heteroarilo) en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un enlace a átomo distintos a hidrógeno tales como, pero sin limitarse a: un átomo de halógenos tal como F, Cl, Br, e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo, y 25 grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, y enaminas; un átomo

de silicio en grupos tales como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros grupos. “Sustituido” también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un enlace de mayor orden (p. ej., un enlace doble o triple) a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo, y éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas, y nitrilos. Por ejemplo, “sustituido” incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, y $-SO_2NR_gR_h$. “Sustituido” también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados con $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En lo que antecede, R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. “Sustituido” significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un enlace a un grupo amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede ser opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

Como se usa en la presente descripción, el símbolo “” (en adelante denominado “un enlace de punto de unión”) denota un enlace que es un punto de unión entre dos entidades químicas, una de las cuales se ilustra como unida al enlace de punto de unión y la otra no se ilustra como

unida al enlace de punto de unión. Por ejemplo, “ $XY \text{---} \text{---}$ ” indica que la entidad química “XY” se une a otra entidad química a través del punto de enlace de unión. Además, el punto específico de unión a la entidad química no ilustrada puede especificarse mediante inferencia. Por ejemplo, el compuesto $CH_3\text{---}R^3$, en donde R^3 es H o “ $XY \text{---} \text{---}$ ” infiere que cuando R^3 es “XY”, el punto de

5 enlace de unión es el mismo enlace que el enlace mediante el cual R^3 se ilustra como unido a CH_3 .

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las histona deacetilasas (“HDAC”) son una clase de enzimas con actividad deacetilasa con una amplia gama de sustratos genómicos y no genómicos. Hay once enzimas HDAC dependientes

10 de zinc clasificadas en función de la identidad de secuencia y la actividad catalítica (Haberland et al., 2009).

Los inhibidores de histona deacetilasa se han descrito como agentes terapéuticos en oncología (Yoon y Eom, 2016), neurodegeneración (Butler et al., 2010), enfermedad autoinmune (Choi et al., 2018), neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (Krukowski et al., 2017) e

15 indicaciones cardíacas (Zhang et al., 2002). Dado el papel de las HDAC nucleares en la regulación de la transcripción génica, se sabe que la inhibición de esta clase de dianas tiene efectos pleiotrópicos en diversos tipos de células; lo que resulta más notablemente en toxicidades celulares. Por lo tanto, limitar la toxicidad de los inhibidores pan-HDAC ha sido un obstáculo importante en la utilización generalizada de esta clase de compuestos. Además, se han

20 observado efectos adversos significativos de los inhibidores pan-HDAC (p. ej., SAHA y panabinostat) en la clínica, que incluyen fatiga, náuseas, diarrea y trombocitopenia (Subramanian et al., 2010).

En el espacio de la indicación cardíaca, la mayoría de los estudios han utilizado inhibidores pan-HDAC (p. ej., SAHA, TSA y Givinostat) para el tratamiento de modelos de roedores con

sobrecarga de presión incluida la constricción de la aorta transversal (TAC, por sus siglas en inglés) (Cao et al., 2011), hipertensión en ratas Dahl sensibles a la sal (Jeong et al., 2018) e infarto de miocardio (Nagata et al., 2019). Además, se han utilizado inhibidores selectivos de HDAC6 para mejorar los efectos de la sobrecarga de presión en modelos de roedores (Demos-
5 Davies et al., 2014) y proporcionar protección contra la proteotoxicidad en un modelo de ratón con miocardiopatía transgénica (McLendon et al., 2014).

La HDAC6 pertenece a la enzima de clase IIb y contiene dos dominios catalíticos, un dominio de unión a ubiquitina y un dominio de retención citoplasmática (Haberland et al., 2009). La HDAC6 es predominantemente una enzima citoplasmática y sus sustratos mejor caracterizados incluyen
10 tubulina, HSP90 y cortactina (Brindisi et al., 2019).

La inhibición farmacológica de la HDAC6 bloquea su actividad de deacetilasa, lo que resulta en la hiperacetilación de sus sustratos, sobre todo de la tubulina (Hubbert et al., 2002).

Se sabe que los inhibidores selectivos de HDAC6 tienen una citotoxicidad reducida debido a la naturaleza citoplasmática de los sustratos de HDAC6 y los efectos reducidos en las dianas
15 nucleares (incluso H3K9 y c-MYC) y en la transcripción global (Nebbioso et al., 2017).

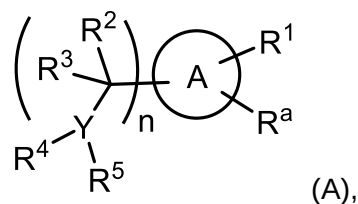
Los ácidos hidroxámicos son quelantes del zinc y se han utilizado ampliamente en el desarrollo de inhibidores pan-HDAC y selectivos de HDAC. Sin embargo, la mayoría de los inhibidores de HDAC basados en ácido hidroxámico carecen de la selectividad deseada o demuestran una biodisponibilidad deficiente con un perfil farmacocinético deficiente (Butler et al., 2010; Santo et
20 al., 2012).

La presente descripción proporciona compuestos que, en algunas modalidades, inhiben selectivamente la HDAC6. En algunas modalidades, la relación de selectividad de HDAC6 con respecto a HDAC1 es de aproximadamente 5 a aproximadamente 30,000, p. ej., aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30,
25 aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 1000,

aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, aproximadamente 6000, aproximadamente 7000, aproximadamente 8000, aproximadamente 9000, aproximadamente 10,000, aproximadamente 15,000, aproximadamente 20,000, aproximadamente 25,000, o aproximadamente 30,000, incluidos todos los valores y 5 rangos intermedios.

Compuestos de la descripción

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



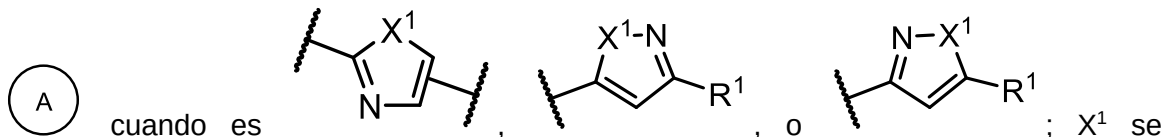
10 en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en:

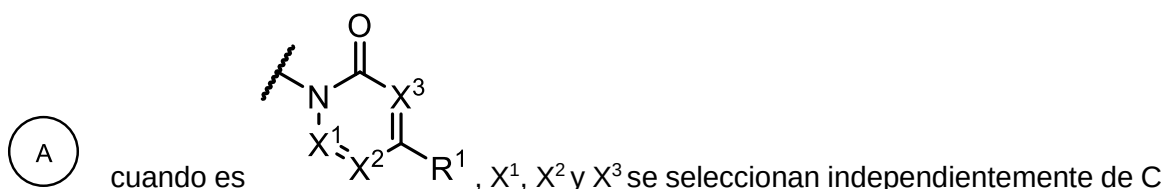
R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alcoxi, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, y cicloalquilo, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R^2 y R^3 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo;

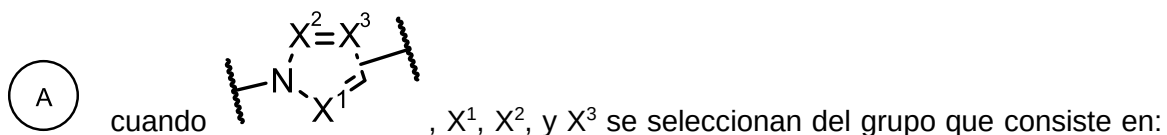
- 5 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, arilo, arilheteroarilo, alquilenarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, haloalquilo, y alcoxi, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos;
- 10 R^9 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1-C_6 alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclilo;



selecciona del grupo que consiste en S, O, NH y NR⁶, en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₆ alquilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclilo;



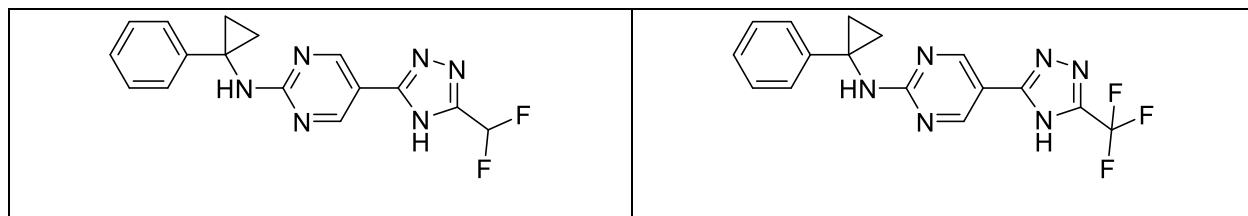
5 y N, con la condición de que X¹ y X² no pueden ser ambos N;



(1) X¹ es CH, X² es N, y X³ es CH; (2) X¹ es N, X² es CH, y X³ es CH; (3) X¹ es CH, X² es CH, y X³ es N; (4) X¹ es N, X² es CH, y X³ es N; (5) X¹ es CH, X² es N, y X³ es N; y (6) X¹ es N, X² es N, y X³ es CH;

10 R^a se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C₁₋₃ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, y alcoxi; Y se selecciona del grupo que consiste en CR², O, N, S, SO, y SO₂, en donde cuando Y es O, S, SO, o SO₂, R⁵ no está presente y cuando R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, Y es CR² o N; y n se selecciona de 0, 1 y 2.

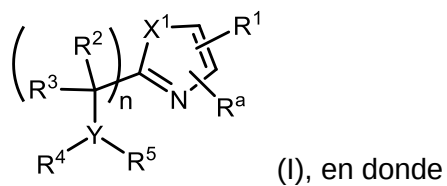
15 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en:



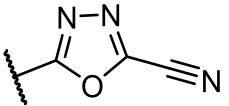
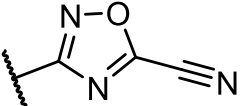
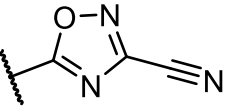
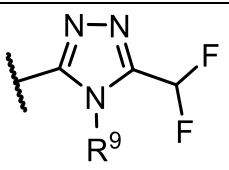
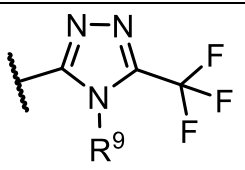
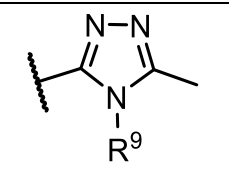
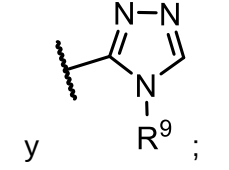
Compuestos de la Fórmula (I)

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal

5 farmacéuticamente aceptable de este:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

R^a se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C_{1-3} alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, y alcoxi;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alcoxi, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, y cicloalquilo, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R^2 y R^3 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo;

- 5 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, arilo, arilheteroarilo, heteroarilo, alquilenarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, haloalquilo, y alcoxi, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos;

- 10 R^9 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1-C_6 alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclilo;

X^1 se selecciona del grupo que consiste en S, O, NH y NR^6 , en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en CR^2 , O, N, S, SO , y SO_2 , en donde cuando Y es O, S,

- 15 SO , o SO_2 , R^5 no está presente y cuando R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, Y es CR^2 o N; y n se selecciona de 0, 1 y 2.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades, n es 0 o 2.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^1 es O. En algunas modalidades, X^1 es S. En algunas modalidades, X^1 es NH. En algunas modalidades, X^1 es NR^6 . En algunas modalidades, X^1 se selecciona del grupo que consiste en S, O, y NR^6 . En algunas modalidades, X^1 se selecciona del grupo que consiste en S, O, y NCH_3 . En algunas modalidades, X^1 es S u O. En algunas modalidades, X^1 es S o NR^6 . En algunas modalidades, R^6 es C_1-C_6 alquilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^2 y R^3 son H.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), Y es N, CR^2 , u O. En algunas modalidades, Y es N u O. En algunas modalidades, Y es N. En algunas modalidades, Y es CR^2 . En algunas modalidades, Y es O.

En algunas modalidades, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, arilo, arilheteroarilo, heteroarilo, alquilenarilo, cicloalquilo, alquilencicloalquilo, heterociclilo, alquilenheterociclilo, alquilo, haloalquilo, y alcoxi, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos.

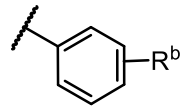
En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-C(O)$ -arilo, $-C(O)$ -heteroarilo, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-SO_2$ -alquilo, y $-SO_2$ -cicloalquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)$ -alquilo, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -haloalquilo, $-SO_2$ -cicloalquilo, y $-(SO_2)NR^2R^3$, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, el arilo es opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-SO_2$ alquilo,

$-SO_2$ haloalquilo, o $-SO_2$ cicloalquilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, y $-SO_2-cPr$. En algunas modalidades de la Fórmula

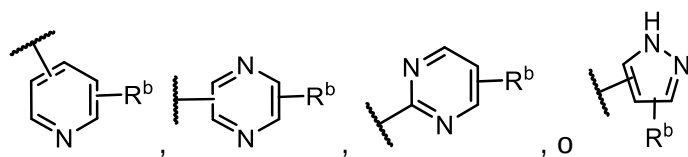
(I), R^4 es $-\text{SO}_2\text{Me}$ o $-\text{SO}_2\text{Et}$. En algunas modalidades, R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-\text{C}_{1-5}$ alquilo. En algunas modalidades, R^2 y R^3 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el heterociclilo opcionalmente sustituido es morfolina, tiomorfolina, o 1,1-dióxido de tiomorfolina.

- 5 En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^5 es arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^5 es arilo. En algunas modalidades, el arilo es , en donde R^b es uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo, Oalquilo, Ohaloalquilo, alquilen-Ohaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo arilo, heteroarilo, alquilnitrilo, o CN.

- 10 En algunas modalidades, el haloalquilo se selecciona de CF_3 , CF_2CH_3 , CHF_2 , o CH_2F . En algunas modalidades, el alquilo es un $-\text{C}_{1-5}$ alquilo. En algunas modalidades, el $-\text{C}_{1-5}$ alquilo es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo. En algunas modalidades, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo es opcionalmente sustituido con OH. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, el arilo es un fenilo. En algunas modalidades, el
- 15 heteroarilo es heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el Ohaloalquilo se selecciona de OCF_3 , OCHF_2 , o OCH_2F . En algunas modalidades, el Oalquilo es O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-*i*-propilo, O-butilo, u O-*t*-butilo.
- 20 En algunas modalidades, R^5 es heteroarilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo,

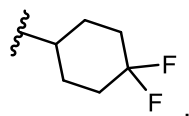
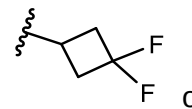
imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indolizinilo, azaindolizinilo, indolilo, azaindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzfuranilo, benztiofenilo, imidazopiridinilo, imidazopirazinilo, y benzimidazolilo. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzoxazolilo, imidazopiridinilo, e imidazopirazinilo. En algunas modalidades, R⁵ es



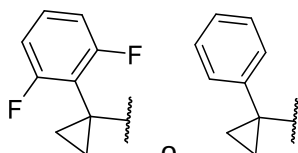
, en donde R^b es uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo, Oalquilo, Ohaloalquilo, alquilen-Ohaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo arilo, heteroarilo, alquilnitrilo, o CN. En algunas modalidades, el haloalquilo se selecciona de CF₃, CF₂CH₃, CHF₂, o CH₂F. En algunas modalidades, el alquilo es un –C₁₋₅ alquilo. En algunas modalidades, el –C₁₋₅ alquilo es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo. En algunas modalidades, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo es opcionalmente sustituido con OH. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C₃₋₆ cicloalquilo. En algunas modalidades, el arilo es un fenilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el Ohaloalquilo se selecciona de OCF₃, OCHF₂, o OCH₂F. En algunas modalidades, el Oalquilo es O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-*i*-propilo, O-butilo, u O-*t*-butilo.

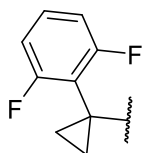
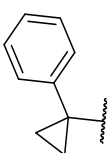
En algunas modalidades, R⁵ es cicloalquilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales es opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, el cicloalquilo opcionalmente sustituido es



En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3,4-difluorofenilo, y 2,6-difluorofenilo. En algunas modalidades, R⁵ es ciclopropilo. En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en piridin-3-ilo y 1-metilindazol-6-ilo. En algunas modalidades, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3,4-difluorofenilo, ciclopropilo, piridin-3-ilo, 1-metilindazol-6-ilo, 3,3-difluorociclobutilo, y 4,4-difluorociclohexilo. En algunas modalidades, R⁵ es 3-clorofenilo. En algunas modalidades, R⁵ es



H. En algunas modalidades, R⁵ es  o . En algunas modalidades, R⁵ es –CH₂CH₂Ph. En algunas modalidades, R⁵ se seleccionan del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, alquilenarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, y haloalquilo, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que se unen forman un heterociclilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), R⁵ es opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, haloalquilo, alquilo, Oalquilo, Ohaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo arilo, o heteroarilo. En algunas modalidades, el haloalquilo se selecciona de CF₃, CHF₂, o CH₂F. En algunas modalidades, el alquilo es un –C₁₋₅ alquilo. En algunas modalidades, el –C₁₋₅ alquilo es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C₃₋₆ cicloalquilo. En algunas modalidades, el arilo es un fenilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

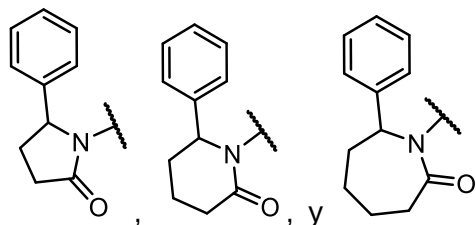
En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el Ohaloalquilo es OCF_3 , OCHF_2 , u OCH_2F . En algunas modalidades, el Oalquilo es O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-*i*-propilo, O-butilo, u O-*t*-butilo.

- 5 En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^4 es H o $-\text{C}_{1-5}$ alquilo y R^5 es arilo. En algunas modalidades, R^4 es H o $-\text{C}_{1-5}$ alquilo y R^5 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^4 es H o $-\text{C}_{1-5}$ alquilo y R^5 es cicloalquilo. En algunas modalidades, el $-\text{C}_{1-5}$ alquilo es metilo, etilo, o propilo. En algunas modalidades, el $-\text{C}_{1-5}$ alquilo es metilo. En algunas modalidades, el arilo es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14
- 10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indolizinilo, azaindolizinilo, indolilo, azaindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzfuranilo, benztiofenilo,
- 15 imidazopiridinilo, imidazopirazinilo, y benzimidazolilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 miembros es pirazolilo, imidazolilo u oxazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el heteroarilo de 6 miembros es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o
- 20 ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el arilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alquilo, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ haloalquilo, o C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alquilo, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $\text{O}-$
- 25 C_{1-6} haloalquilo, o C_{3-6} cicloalquilo.

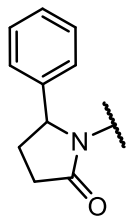
En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^4 es $-(CO)R^2$ y R^5 es arilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(CO)R^2$ y R^5 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(CO)R^2$ y R^5 es cicloalquilo. En algunas modalidades, el arilo es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el arilo es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, imidazopiridinilo, imidazopirazinilo, y benzimidazolilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 miembros es pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, el heteroarilo de 6 miembros es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el arilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alquilo, $O-C_{1-6}$ alquilo, $O-C_{1-6}$ haloalquilo, o C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alquilo, $O-C_{1-6}$ alquilo, $O-C_{1-6}$ haloalquilo, o C_{3-6} cicloalquilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^4 es $-(SO_2)R^2$ y R^5 es arilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(SO_2)R^2$ y R^5 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(SO_2)R^2$ y R^5 es cicloalquilo. En algunas modalidades, el arilo es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo,

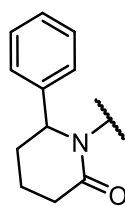
- tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indolizinilo, azaindolizinilo, indolilo, azaindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, imidazopiridinilo, imidazopirazinilo, y benzimidazolilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 miembros es pirazolilo, imidazolilo u oxazolilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el heteroarilo de 6 miembros es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el arilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alquilo, O-C₁₋₆ alquilo, O-C₁₋₆ haloalquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alquilo, O-C₁₋₆ alquilo, O-C₁₋₆ haloalquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo. En algunas modalidades, el C₁₋₆ haloalquilo es CF₃, CHF₂, o CH₂F. En algunas modalidades, el C₁₋₆ haloalquilo es OCF₃, OCHF₂, u OCH₂F.
- En algunas modalidades, el cicloalquilo es opcionalmente sustituido con halógeno, C₁₋₆ alquilo, o O-C₁₋₆ alquilo.
- En algunas modalidades de la Fórmula (I), R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo. En algunas modalidades, R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el cicloalquilo o heterociclilo es opcionalmente sustituido con -NS(O-₂)(alquilo)(arilo). En algunas modalidades, el alquilo es C₁₋₅ alquilo y el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógenos. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 4 a 10 miembros. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros.
- En algunas modalidades de la Fórmula (I), n es 0 y R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que se unen forman un heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



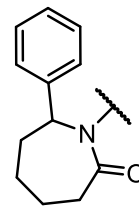
, y . En algunas modalidades, el heterociclilo opcionalmente



sustituido es . En algunas modalidades, el heterociclilo opcionalmente sustituido es



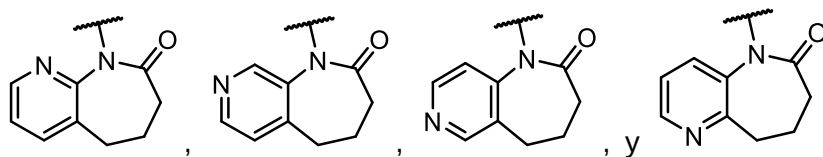
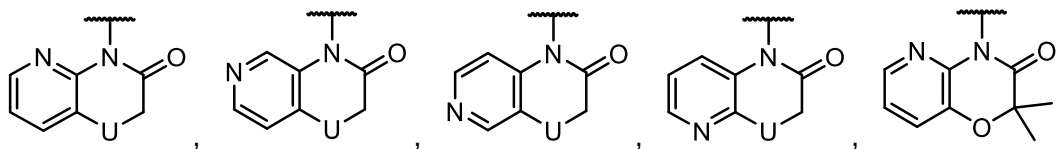
. En algunas modalidades, el heterociclilo opcionalmente sustituido es



. En

algunas modalidades, el heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que

5 consiste en:

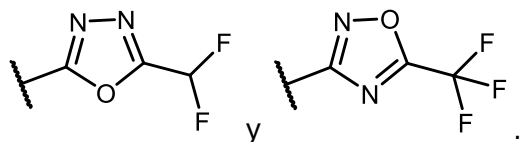


, en donde U es O o CH₂. En

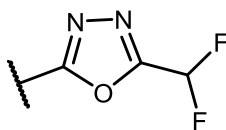
algunas modalidades, el sustituyente opcional es un grupo alquilo. En algunas modalidades, el

sustituyente opcional es un grupo arilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), R¹ se selecciona del grupo que consiste en



10



En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^1 es . En algunas modalidades, R^1

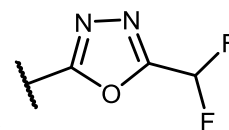
es . En algunas modalidades, R^1 es . En algunas

modalidades, R^1 .

En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^a es H, halo, C_{1-3} alquilo, o haloalquilo. En algunas
5 modalidades, R^a es H. En algunas modalidades, R^a es C_{1-3} alquilo. En algunas modalidades, R^a
es haloalquilo. En algunas modalidades, halo es F. En algunas modalidades, el C_{1-3} alquilo alquilo
es metilo, etilo o isopropilo. En algunas modalidades, el haloalquilo es CF_3 , CHF_2 , o CH_2F .

En algunas modalidades de la Fórmula (I), Y es CH y R^4 y R^5 son H.

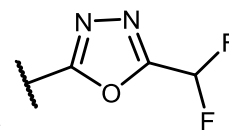
En algunas modalidades de la Fórmula (I), Y es N, R^4 es H, y R^5 es etilo opcionalmente sustituido
10 con $-N(S(O_2)\text{alquilo})(\text{arilo})$ o $-N(S(O_2)\text{cicloalquilo})(\text{arilo})$. En algunas modalidades, el alquilo es
 C_{1-5} alquilo, cicloalquilo es C_{3-6} cicloalquilo, y el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o
más átomos de halógenos.



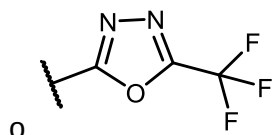
En algunas modalidades de la Fórmula (I), n es 1, X^1 es O o N, Y es N, R^1 es

o , R^2 y R^3 son H, R^4 es H, $-C_{1-5}$ alquilo, $-C(O)\text{alquilo}$, $-C(O)\text{cicloalquilo}$, -

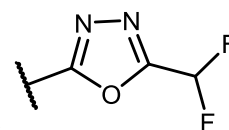
15 $(SO_2)NR^2R^3$, $-SO_2\text{alquilo}$, $-SO_2\text{haloalquilo}$ y $-SO_2\text{cicloalquilo}$, cada uno de los cuales es
opcionalmente sustituido, y R^5 es arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, cada uno de los cuales es
opcionalmente sustituido.



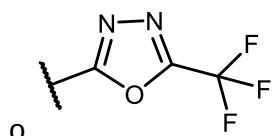
En algunas modalidades de la Fórmula (I), n es 1, X¹ es O o N, Y es O, R¹ es



o , R² y R³ son H, y R⁵ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o alquilencicloalquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido.

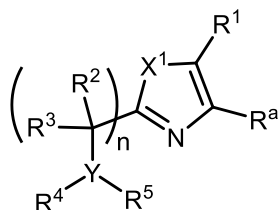


En algunas modalidades de la Fórmula (I), n es 0, X¹ es O o N, Y es N, R¹ es



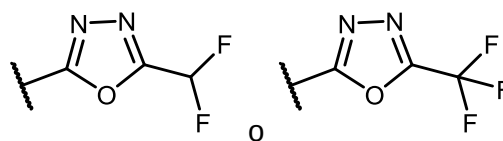
5 o , y R⁴ y R⁵ tomados junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

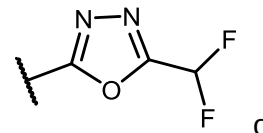


(Ia), en donde:

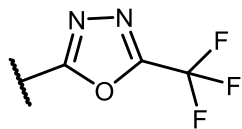
10 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^a, X¹, n, e Y son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula (I).



En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), R¹ es o ; n es 1; Y es N; X¹ es S u O; y las variables R², R³, R⁴, R⁵, y R^a son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula (I).



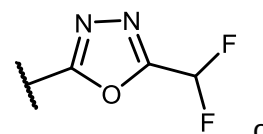
En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), n es 1, X¹ es S, Y es N, R¹ es



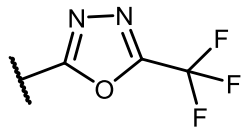
, R² y R³ son H, R⁴ es -SO₂alquilo, -SO₂haloalquilo, o -SO₂cicloalquilo, cada

uno de los cuales es opcionalmente sustituido, R⁵ es heteroarilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido, y R^a es H o F. En algunas modalidades adicionales, R⁴ es -SO₂C₁₋

5 5alquilo, -SO₂ciclopropilo, -SO₂CF₃ o -SO₂CHF₂, y el heteroarilo es piridina o pirazina opcionalmente sustituida. En algunas modalidades adicionales, el heteroarilo es piridina opcionalmente sustituida.

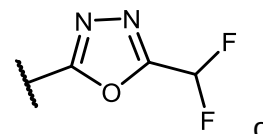


En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), n es 1, X¹ es S, Y es N, R¹ es

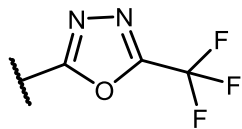


, R² y R³ son H, R⁴ es -SO₂Me, -SO₂Et, o -SO₂ciclopropilo, cada uno de los

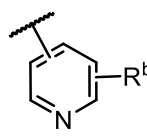
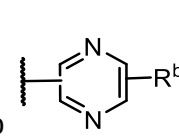
10 cuales es opcionalmente sustituido, R⁵ es piridina o pirazina, cada una de las cuales es opcionalmente sustituida, y R^a es H. En algunas modalidades, R⁵ es piridina opcionalmente sustituida.



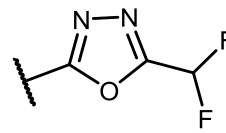
En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), n es 1, X¹ es S, Y es N, R¹ es



, R² y R³ son H, R⁴ es -SO₂alquilo o -SO₂cicloalquilo, cada uno de los cuales

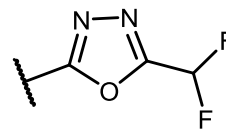
15 es opcionalmente sustituido, R⁵ es  o , en donde R^b se selecciona del

grupo que consiste en halógeno, $-C_{1-5}$ alquilo, haloalquilo, $-OC_{1-5}$ alquilo, $-O$ haloalquilo, $-CH_2O$ haloalquilo, ciclopropilo, y CN, y R^a es H. En algunas modalidades, el halógeno es F o Cl. En algunas modalidades, el haloalquilo es CF_3 , CHF_2 , CH_2CF_3 , o CF_2CH_3 . En algunas modalidades, el $-C_{1-5}$ alquilo es metilo.



- 5 En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), n es 1, X^1 es S, Y es N, R^1 es y R^3 son H, R^4 es $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, o $-SO_2$ ciclopropilo, cada uno de los cuales es opcionalmente

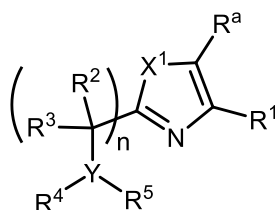
sustituido, y R^5 es o , en donde R^b se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-C_{1-5}$ alquilo, haloalquilo, $-OC_{1-5}$ alquilo, $-O$ haloalquilo, $-CH_2O$ haloalquilo, ciclopropilo, o CN, y R^a es H. En algunas modalidades, el halógeno es F o Cl. En algunas modalidades, el haloalquilo es CF_3 , CHF_2 , CH_2CF_3 , o CF_2CH_3 . En algunas modalidades, el $-C_{1-5}$ alquilo es metilo.



En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), n es 1, X^1 es S, Y es N, R^1 es y R^3 son H, R^4 es $-SO_2Me$, $-SO_2Et$, o $-SO_2$ ciclopropilo, cada uno de los cuales es opcionalmente

sustituido, y R^5 es , en donde R^b se selecciona del grupo que consiste en Cl, F, Me, ciclopropilo, CF_3 , CHF_2 , CF_2CH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_2H y CN, y R^a es H.

- 15 En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(Ib), en donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , X^1 , n , e Y son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula (I).

En algunas modalidades de las Fórmulas (I)-(Ib), cada alquilo opcionalmente sustituido es independientemente un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el C_{1-6} alquilo es Me o Et.

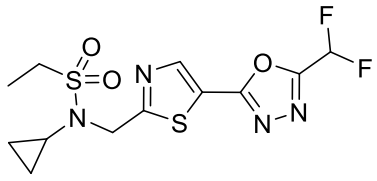
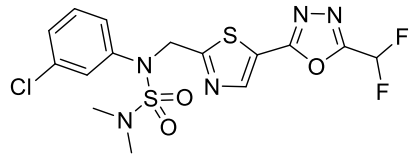
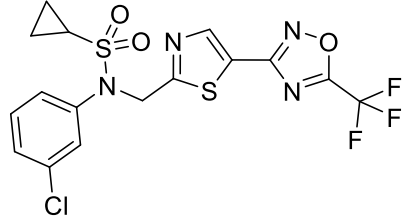
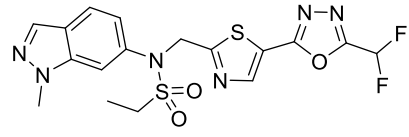
En algunas modalidades de las Fórmulas (I)-(Ib), cada haloalquilo opcionalmente sustituido es independientemente un C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el C_{1-6} haloalquilo es CF_3 , CHF_2 , o CH_2F . En algunas modalidades, el C_{1-6} haloalquilo es CF_3 , o CHF_2 .

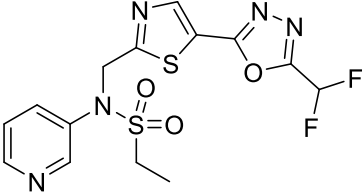
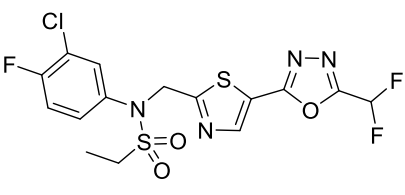
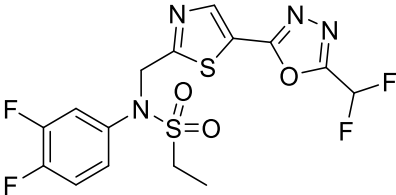
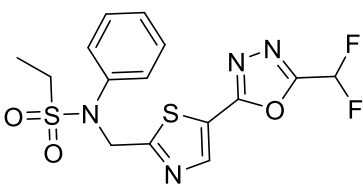
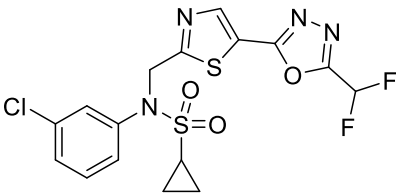
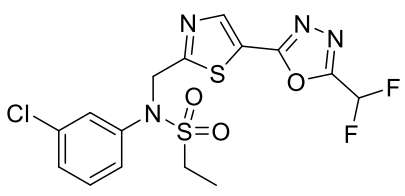
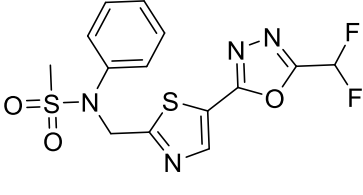
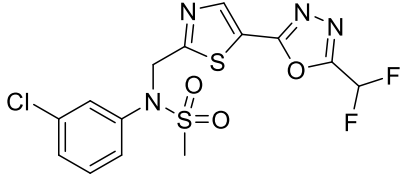
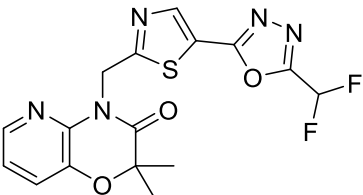
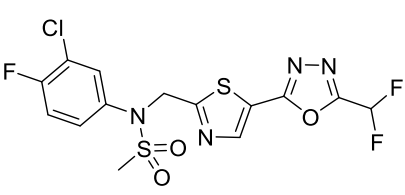
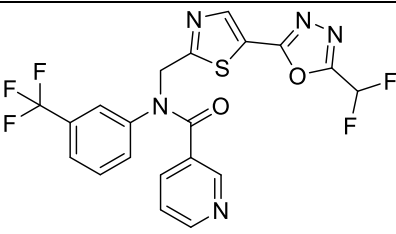
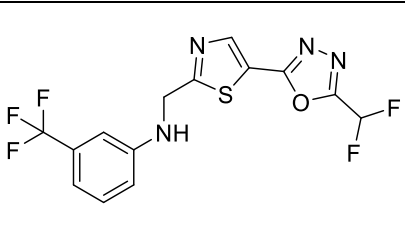
En algunas modalidades de las Fórmulas (I)-(Ib), cada cicloalquilo opcionalmente sustituido es independientemente un C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

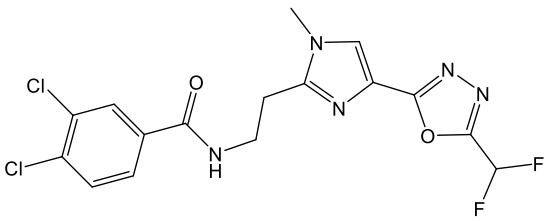
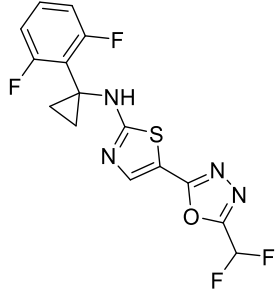
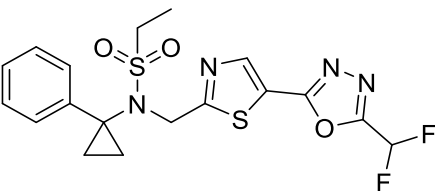
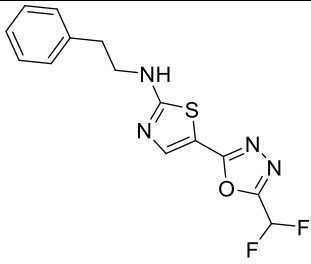
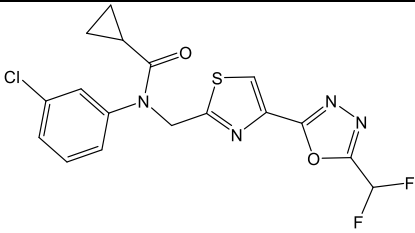
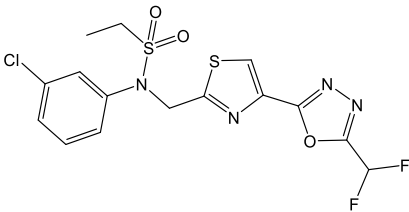
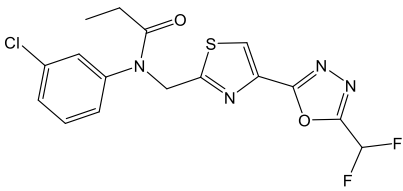
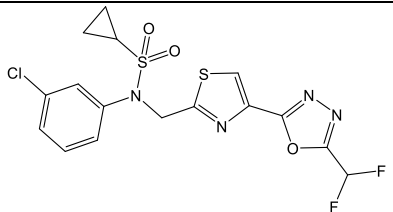
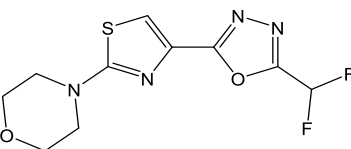
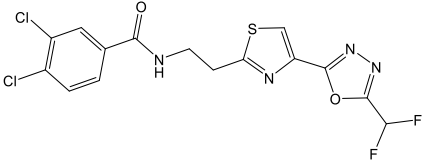
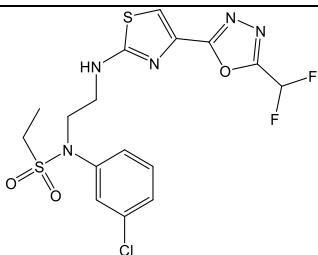
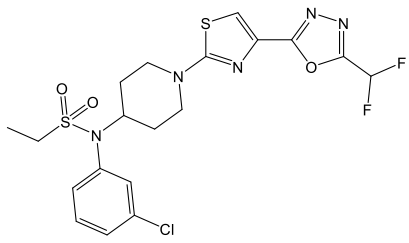
En algunas modalidades de las Fórmulas (I)-(Ib), cada heterociclilo opcionalmente sustituido es independientemente un heterocicloalquilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, cada heterociclilo opcionalmente sustituido es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En modalidades adicionales, el heterocicloalquilo es un heterociclo de 5 miembros o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, el heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, y morfolinilo, y tiomorfolinilo.

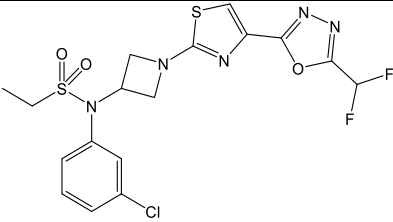
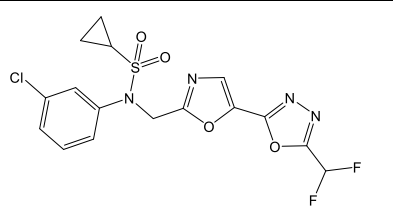
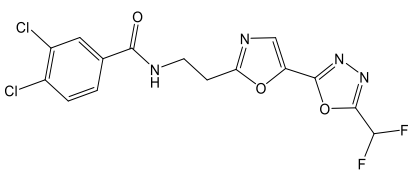
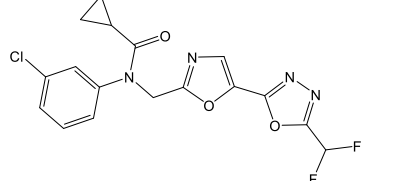
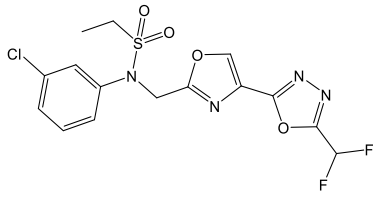
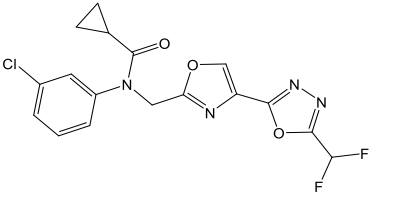
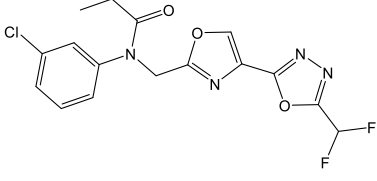
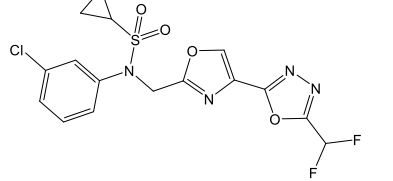
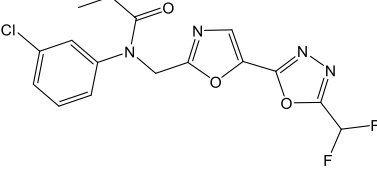
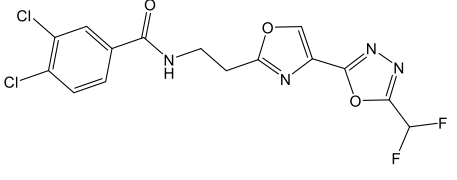
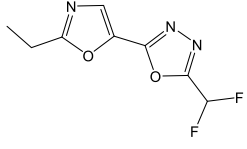
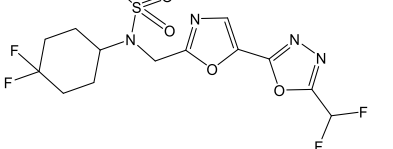
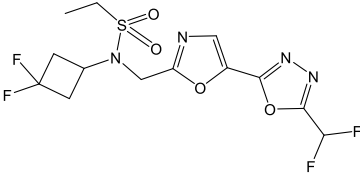
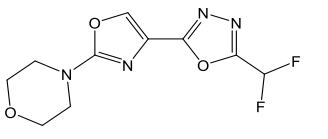
En algunas modalidades de las Fórmulas (I)-(Ib), cada arilo opcionalmente sustituido es independientemente un C_{6-12} arilo. En modalidades adicionales, el C_{6-12} arilo es un fenilo opcionalmente sustituido.

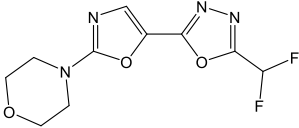
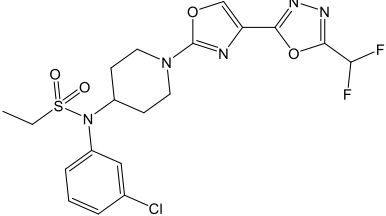
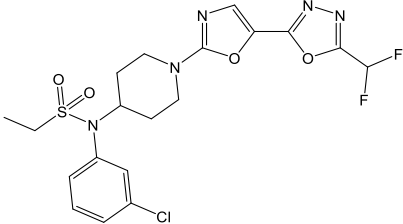
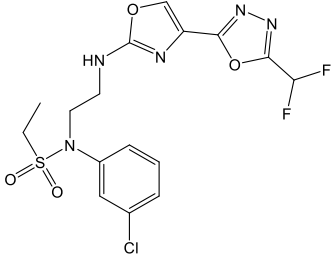
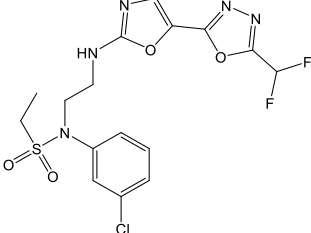
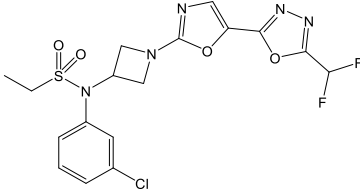
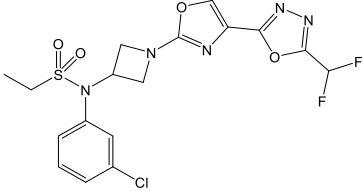
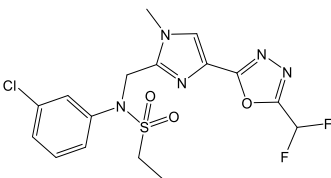
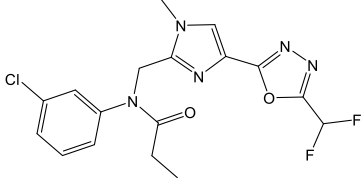
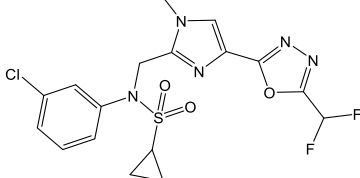
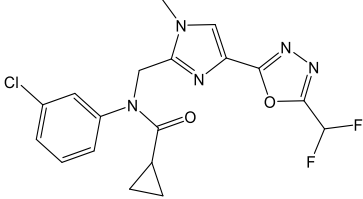
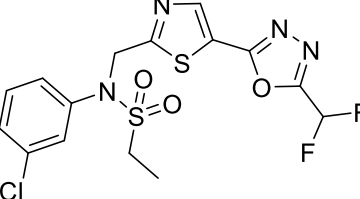
- En algunas modalidades de las Fórmulas (I)-(Ib), cada heteroarilo opcionalmente sustituido es independientemente un heteroarilo de 5-12 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, cada heteroarilo opcionalmente sustituido es independientemente un heteroarilo de 5-12 miembros que tiene 3
- 5 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, cada heteroarilo opcionalmente sustituido es independientemente un heteroarilo de 5-12 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, cada heteroarilo opcionalmente sustituido es independientemente un heteroarilo de 5-12 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de N, O, y S. En
- 10 modalidades adicionales, cada heteroarilo opcionalmente sustituido es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros o 6 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, cada heteroarilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, imidazol, pirazol, tiazol, u oxazol, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido.
- 15 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Tabla 1.
- Tabla 1. Compuestos de la Fórmula (I) de la presente descripción.

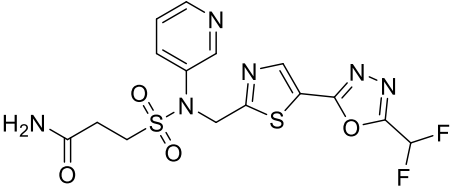
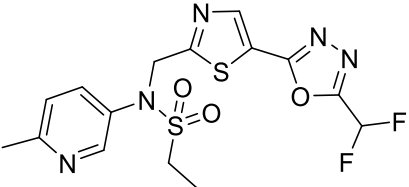
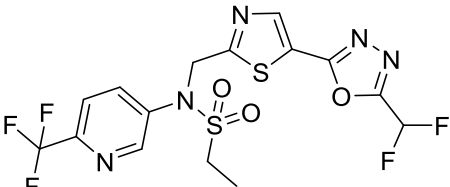
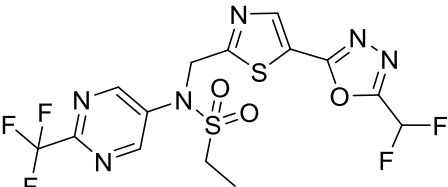
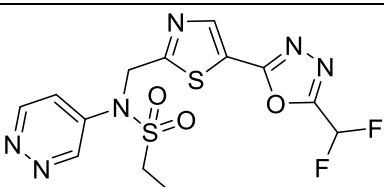
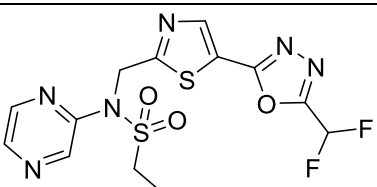
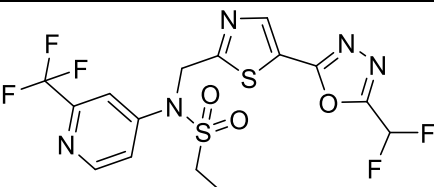
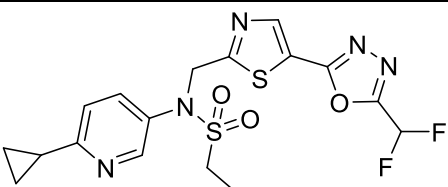
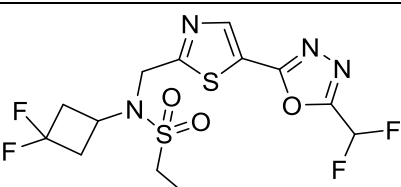
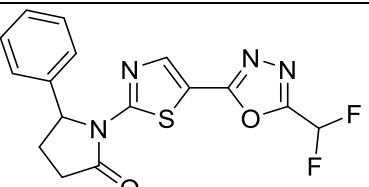
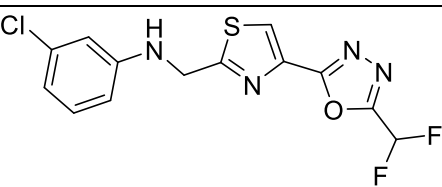
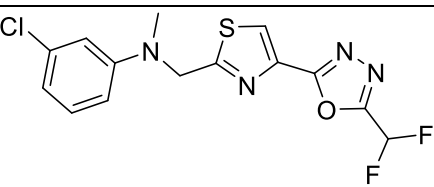
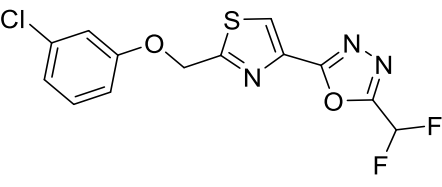
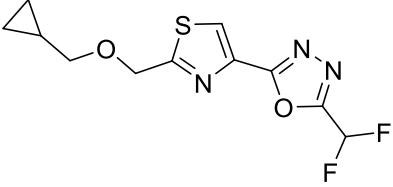
	
	

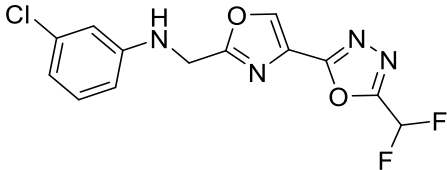
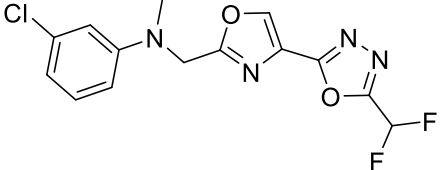
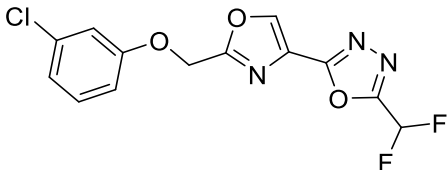
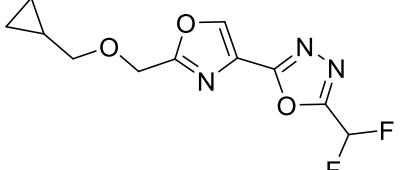
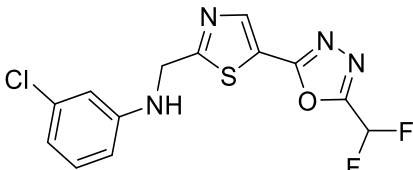
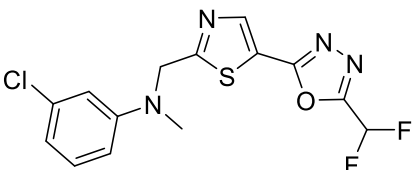
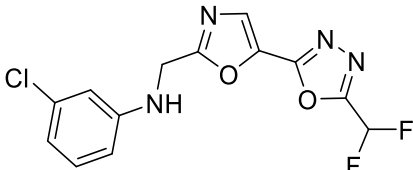
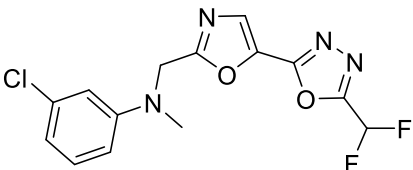
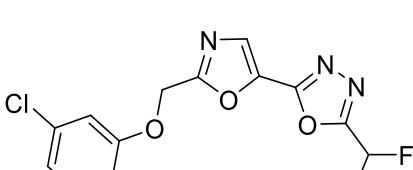
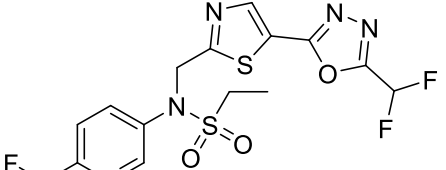
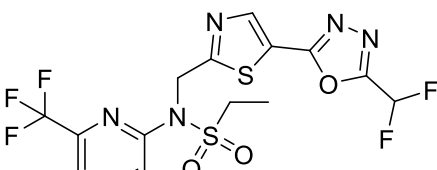
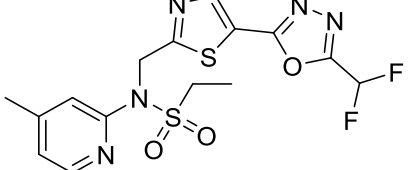
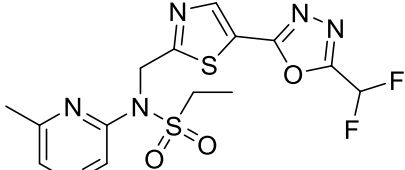
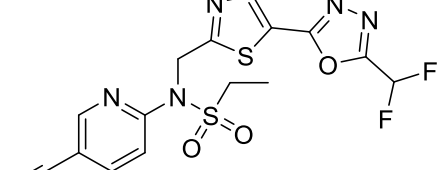
	
	
	
	
	
	

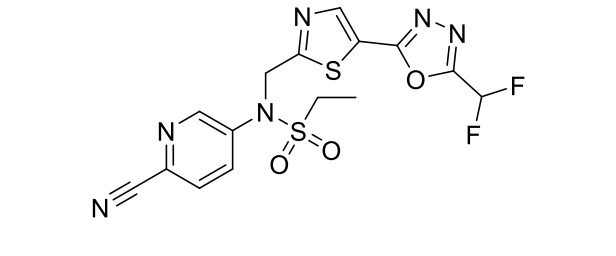
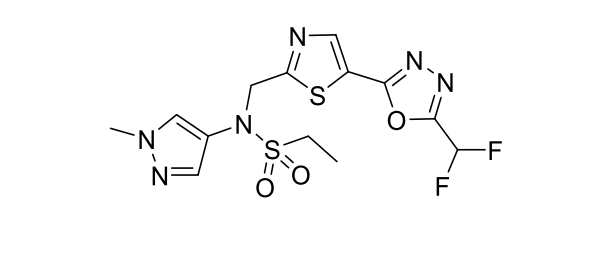
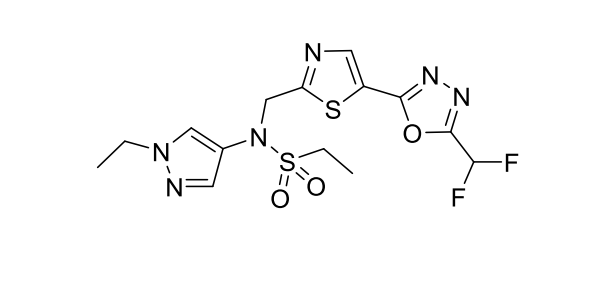
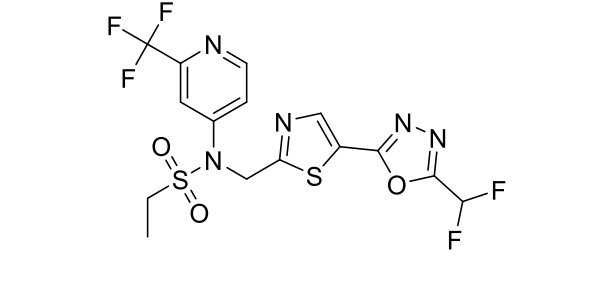
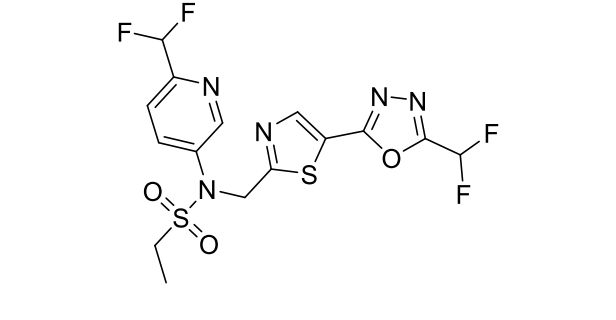
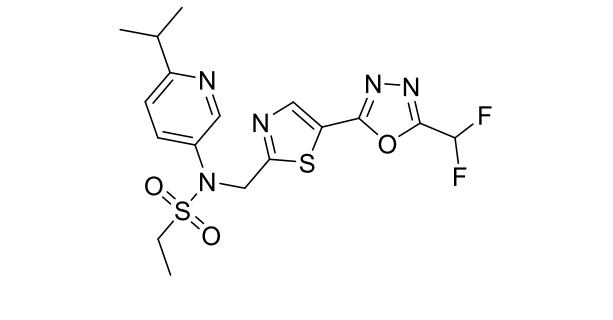
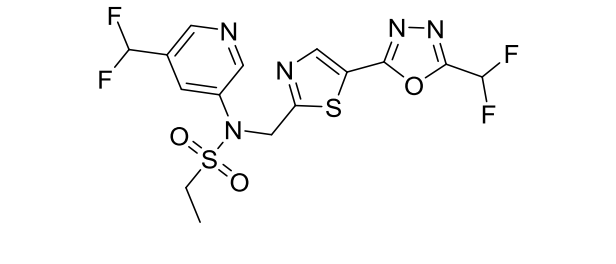
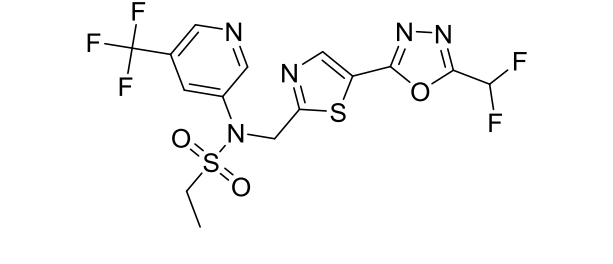
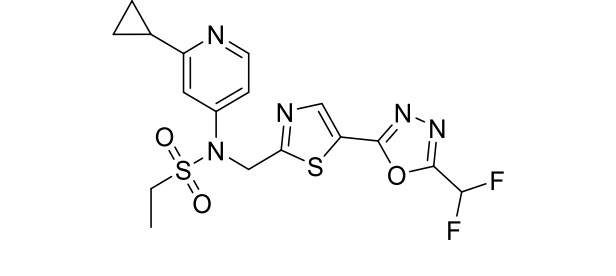
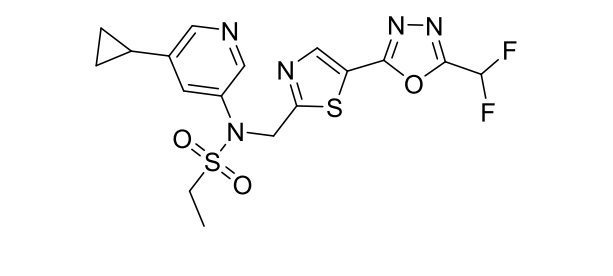
	
	
	
	
	
	

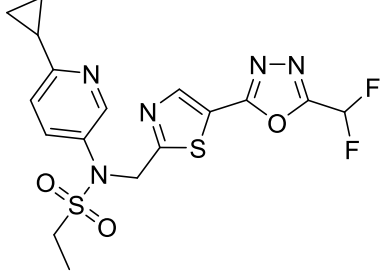
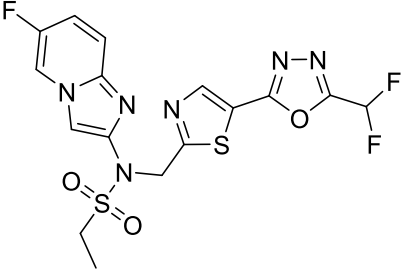
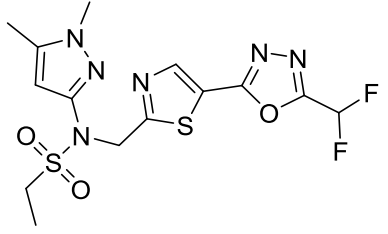
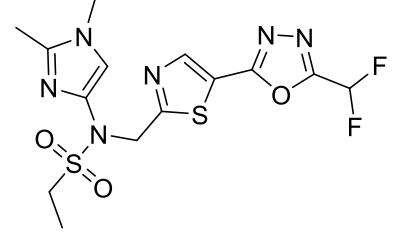
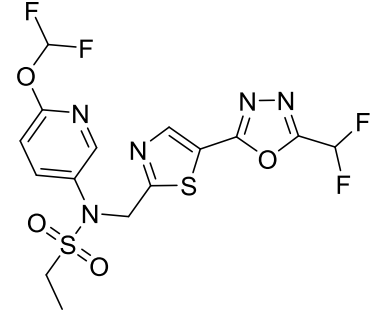
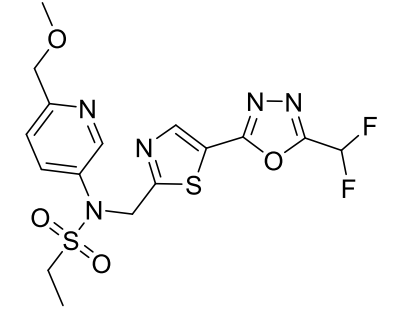
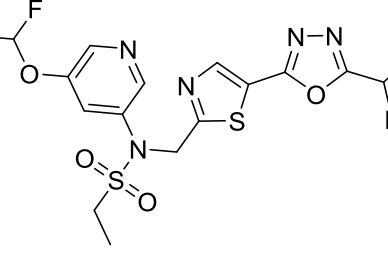
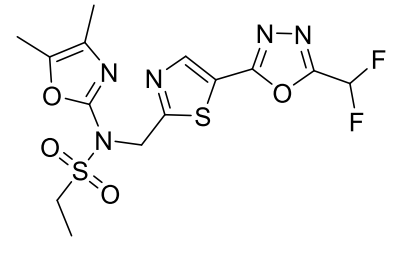
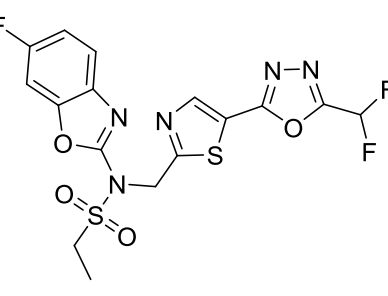
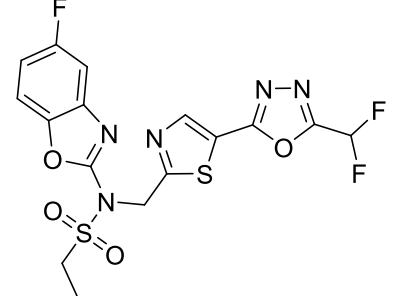
 <chem>CCS(=O)(=O)N(c1ccc(Cl)cc1)CNc2nc3c(ncn3C(F)F)oc2</chem>	 <chem>C1CC1S(=O)(=O)N(c2ccc(Cl)cc2)CNc3nc4c(ncn4C(F)F)oc3</chem>
 <chem>NC(=O)c1cc(Cl)cc(Cl)c1CNc2nc3c(ncn3C(F)F)oc2</chem>	 <chem>O=C1CC1N(c2ccc(Cl)cc2)CNc3nc4c(ncn4C(F)F)oc3</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)N(c1ccc(Cl)cc1)CNc2nc3c(ncn3C(F)F)oc2</chem>	 <chem>O=C1CC1N(c2ccc(Cl)cc2)CNc3nc4c(ncn4C(F)F)oc3</chem>
 <chem>CC(=O)N(c1ccc(Cl)cc1)CNc2nc3c(ncn3C(F)F)oc2</chem>	 <chem>C1CC1S(=O)(=O)N(c2ccc(Cl)cc2)CNc3nc4c(ncn4C(F)F)oc3</chem>
 <chem>CC(=O)N(c1ccc(Cl)cc1)CNc2nc3c(ncn3C(F)F)oc2</chem>	 <chem>NC(=O)c1cc(Cl)cc(Cl)c1CNc2nc3c(ncn3C(F)F)oc2</chem>
 <chem>CCc1nc2c(ncn2C(F)F)oc1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)N1CC(F)(F)CC(F)(F)CC1CNc2nc3c(ncn3C(F)F)oc2</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)N1CC(F)(F)C1CNc2nc3c(ncn3C(F)F)oc2</chem>	 <chem>C1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C(F)F)oc2</chem>

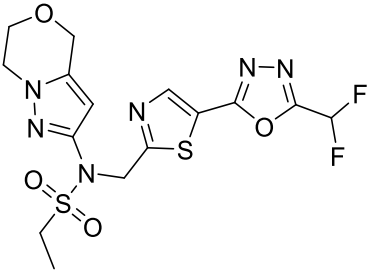
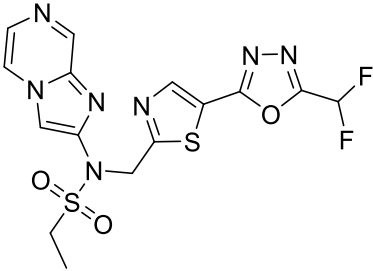
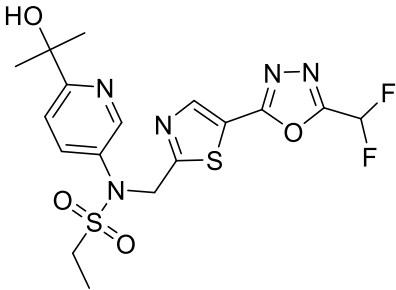
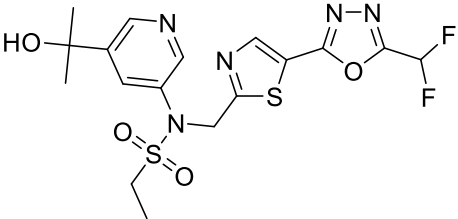
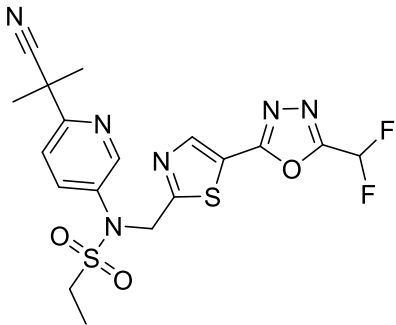
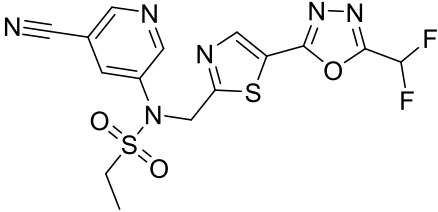
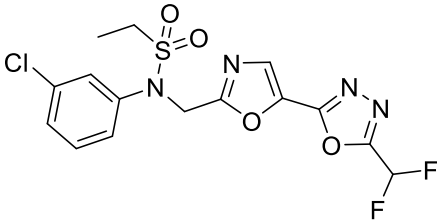
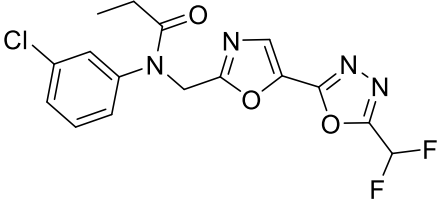
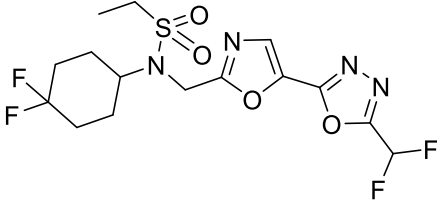
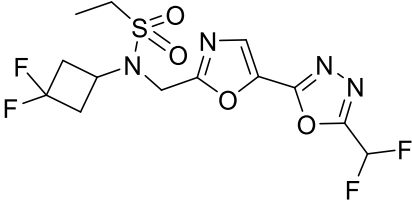
	
	
	
	
	
	

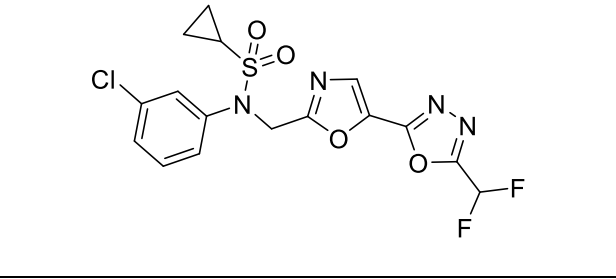
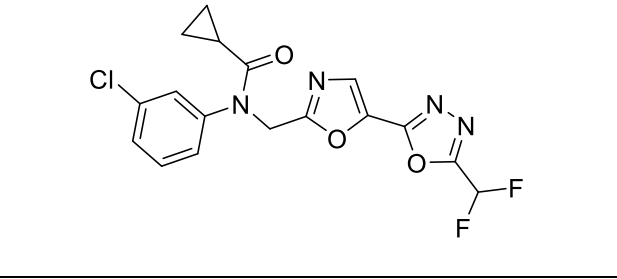
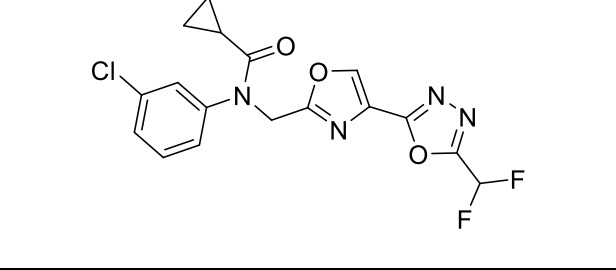
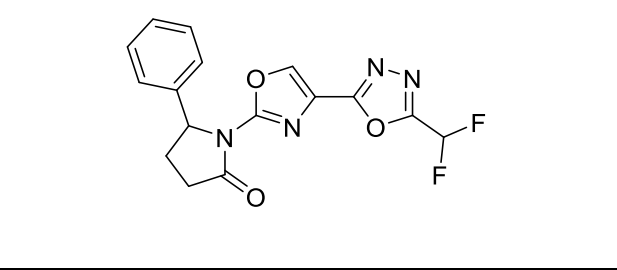
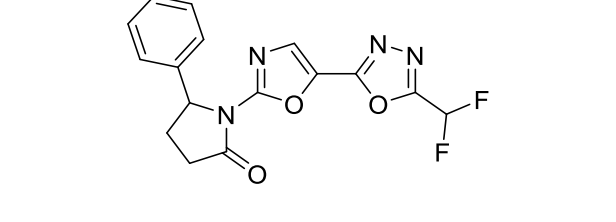
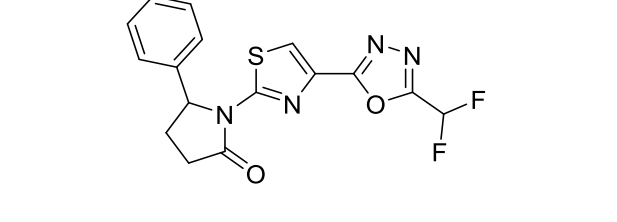
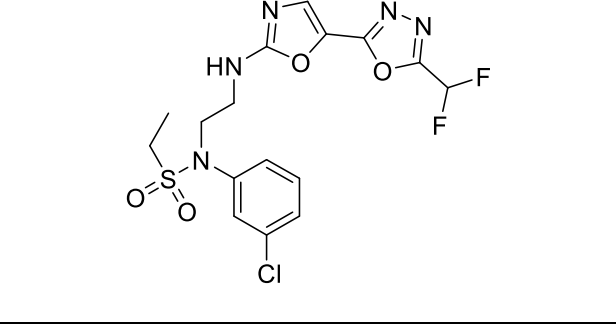
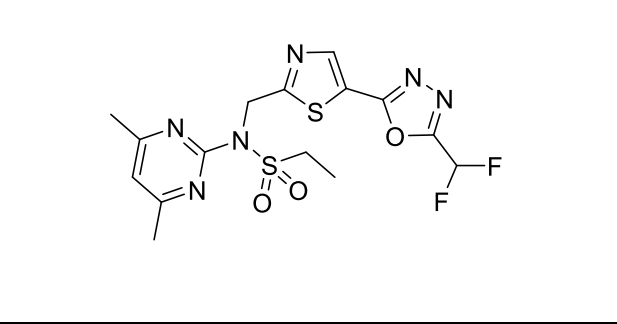
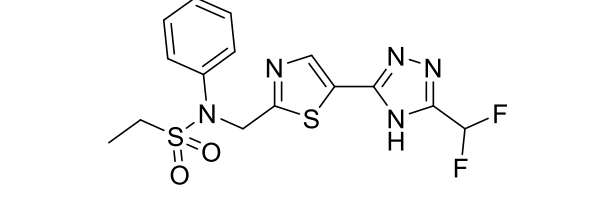
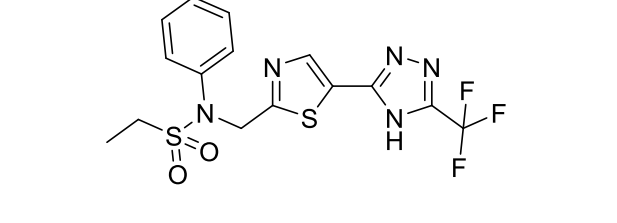
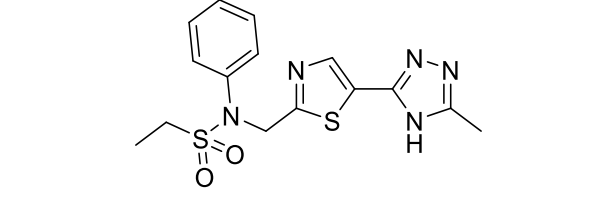
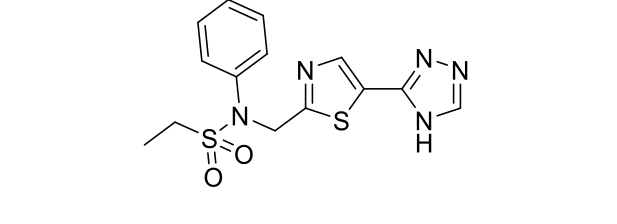
	
	
	
	
	
	
	

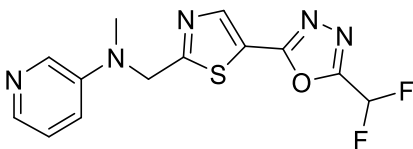
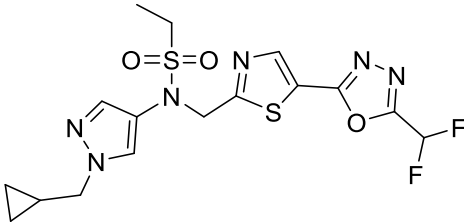
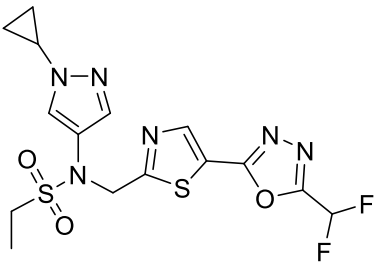
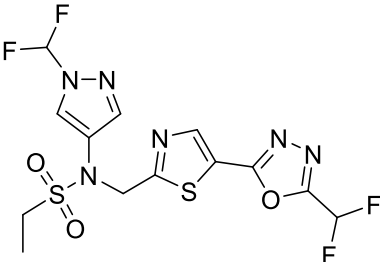
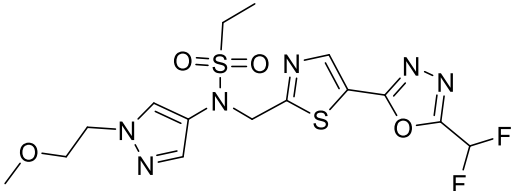
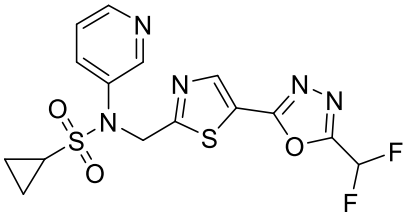
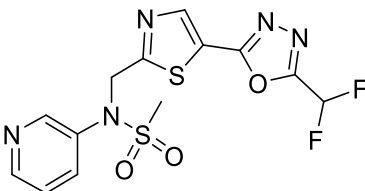
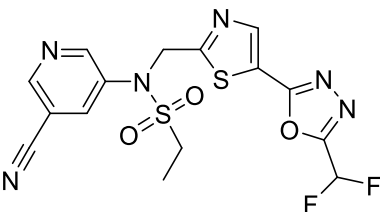
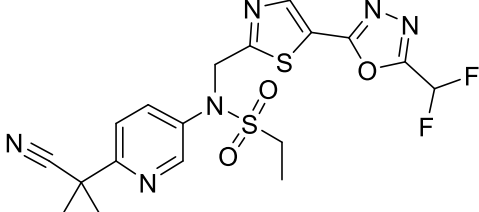
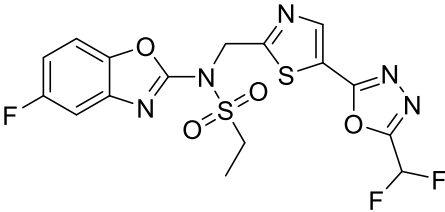
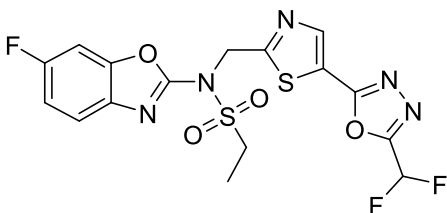
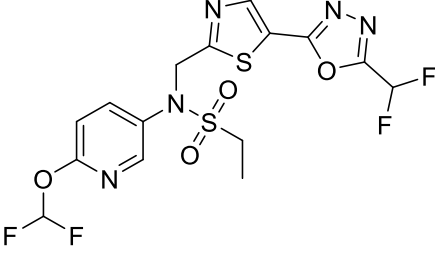
	
	
	
	
	
	
	

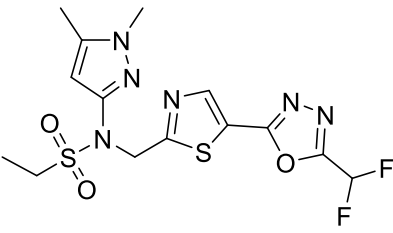
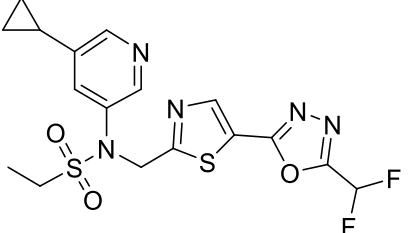
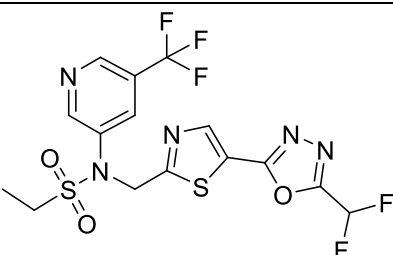
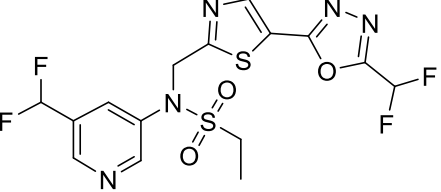
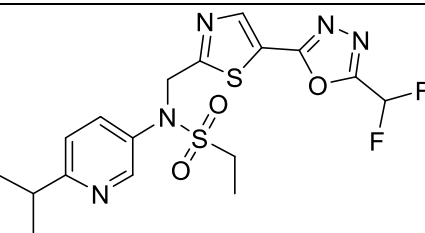
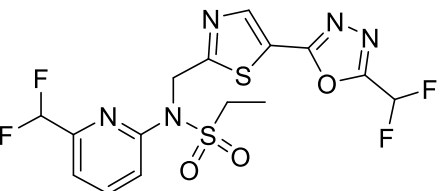
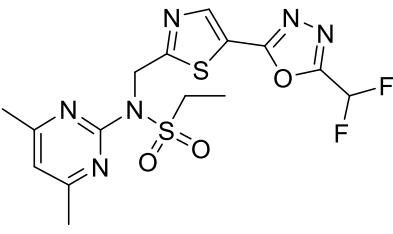
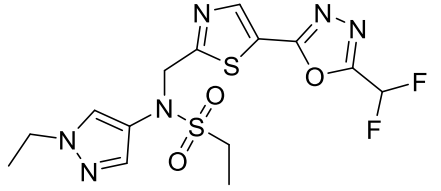
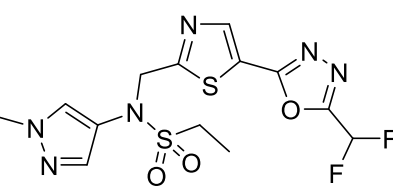
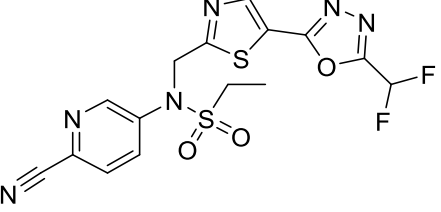
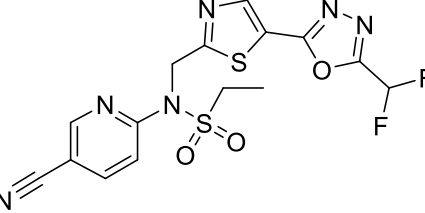
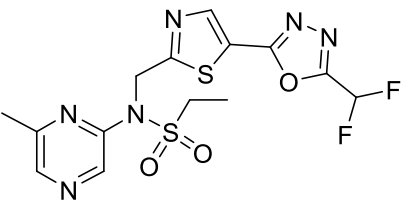
 <chem>N#Cc1ccc(cc1)N(S(=O)(=O)CC)CSc2nc(C3=NNC(F)F=O3)s2</chem>	 <chem>Cc1nn(C2=NNC(F)F=O2)sc1N(S(=O)(=O)CC)CSc3nc4c(s3)nnn4C(F)F</chem>
 <chem>CCc1nn(C2=NNC(F)F=O2)sc1N(S(=O)(=O)CC)CSc3nc4c(s3)nnn4C(F)F</chem>	 <chem>CC(F)(F)Fc1cc(N(S(=O)(=O)CC)CSc2nc3c(s2)nnn3C(F)F)ccn1</chem>
 <chem>CC(F)Fc1cc(N(S(=O)(=O)CC)CSc2nc3c(s2)nnn3C(F)F)ccn1</chem>	 <chem>CC(C)c1cc(N(S(=O)(=O)CC)CSc2nc3c(s2)nnn3C(F)F)ccn1</chem>
 <chem>CC(F)Fc1cc(N(S(=O)(=O)CC)CSc2nc3c(s2)nnn3C(F)F)ccn1</chem>	 <chem>CC(F)(F)Fc1cc(N(S(=O)(=O)CC)CSc2nc3c(s2)nnn3C(F)F)ccn1</chem>
 <chem>C1CCc1cc(N(S(=O)(=O)CC)CSc2nc3c(s2)nnn3C(F)F)ccn1</chem>	 <chem>C1CCc1cc(N(S(=O)(=O)CC)CSc2nc3c(s2)nnn3C(F)F)ccn1</chem>

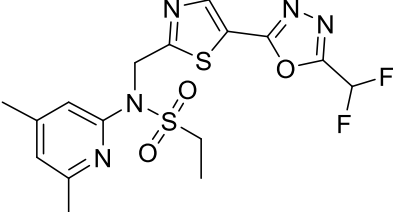
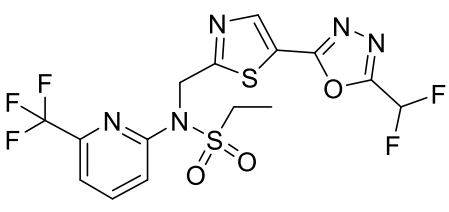
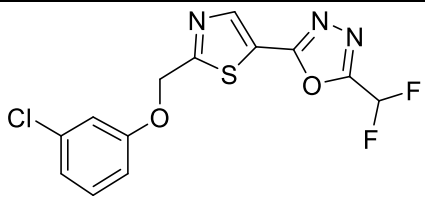
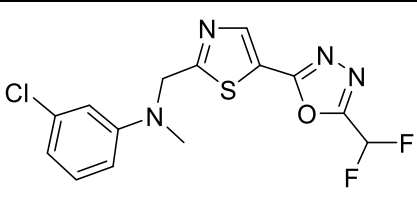
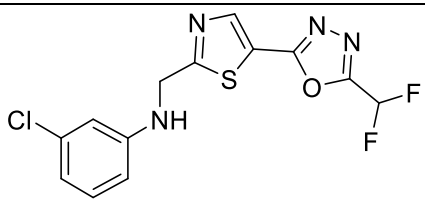
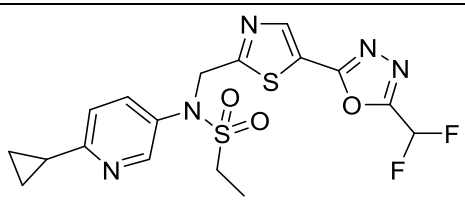
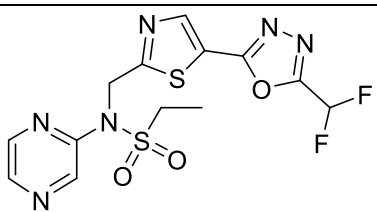
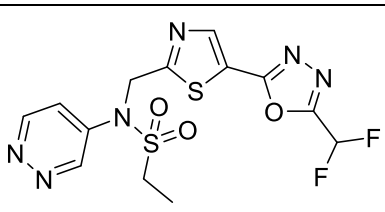
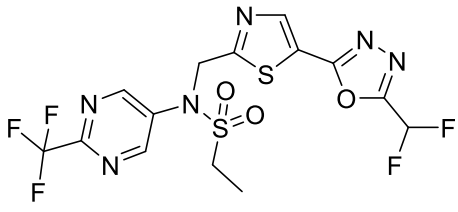
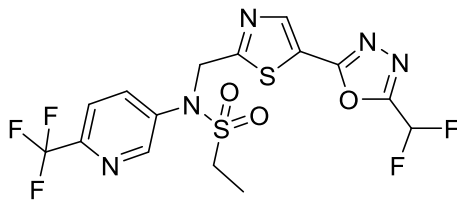
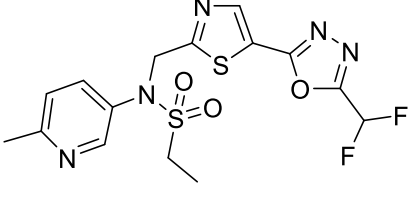
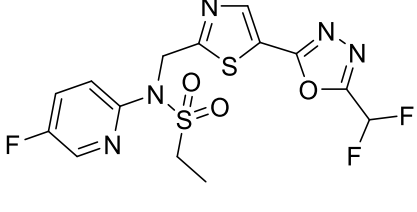
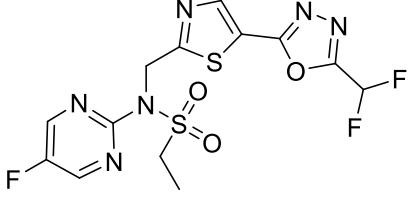
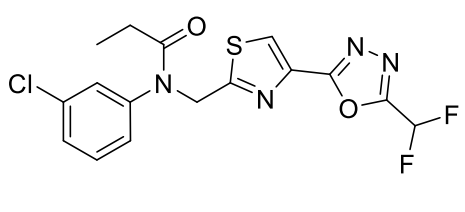
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C2CC2)n1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(C2=CC=CC=C2N=C2C=CC=C2F)n1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C2=CC=CC=C2N=C2C=CC=C2N)nn1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C2=CC=CC=C2N=C2C=CC=C2N)nn1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C2=CC=CC=C2N=C2C=CC=C2N)nn1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C2=CC=CC=C2N=C2C=CC=C2N)nn1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C2=CC=CC=C2N=C2C=CC=C2N)nn1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C2=CC=CC=C2N=C2C=CC=C2N)nn1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C2=CC=CC=C2N=C2C=CC=C2N)nn1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C2=CC=CC=C2N=C2C=CC=C2N)nn1-c1ccsc1-c1nn(CF)oc1</chem>

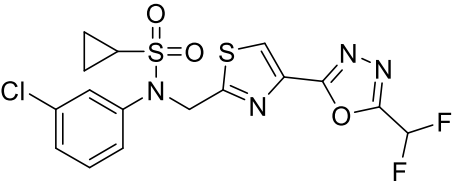
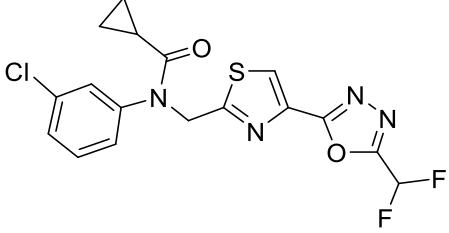
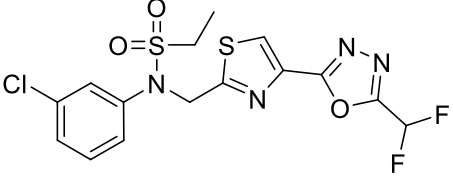
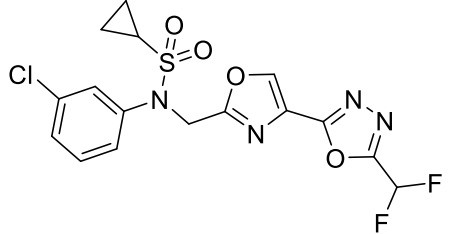
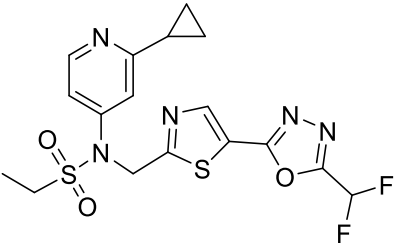
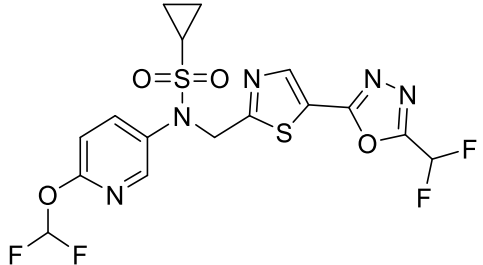
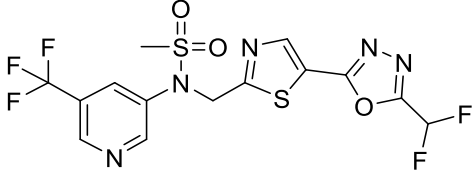
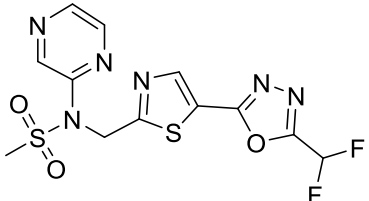
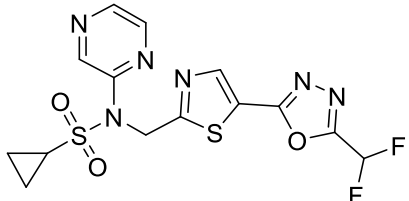
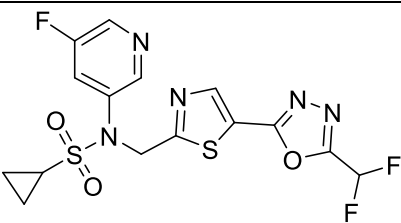
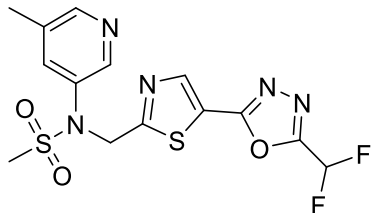
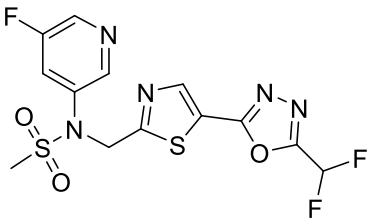
	
	
	
	
	

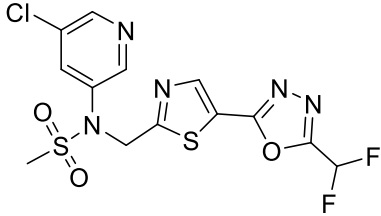
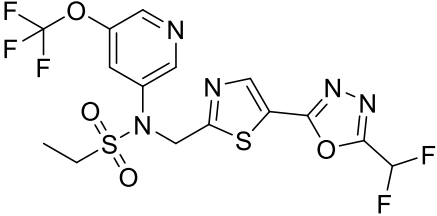
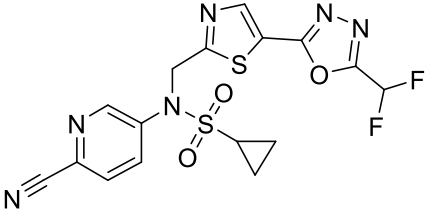
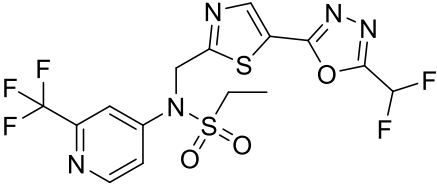
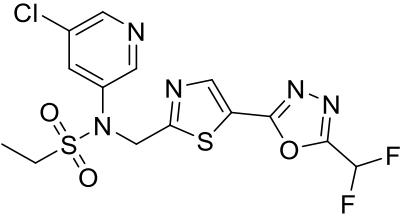
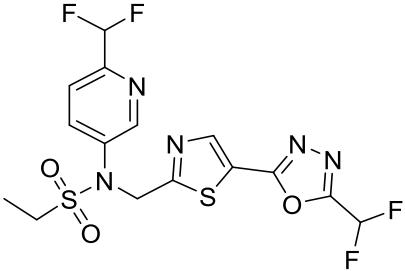
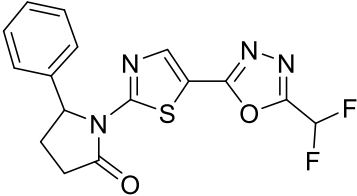
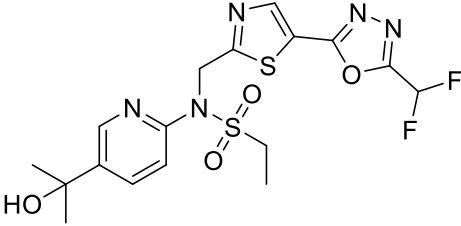
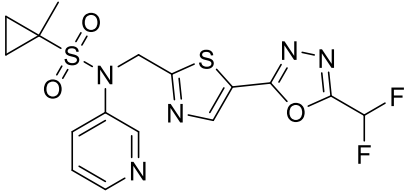
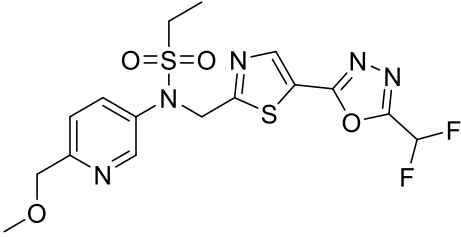
 <chem>Clc1ccc(cc1)N(S(=O)(=O)C2CC2)CCc3nc4oc(cc34)c5nnn(c5)C(F)F</chem>	 <chem>Clc1ccc(cc1)N(C(=O)OCC2CC2)CCc3nc4oc(cc34)c5nnn(c5)C(F)F</chem>
 <chem>Clc1ccc(cc1)N(C(=O)OCC2CC2)CCc3nc4oc(cc34)c5nnn(c5)C(F)F</chem>	 <chem>c1ccccc1N(C(=O)OCC2CC2)c3nc4oc(cc34)c5nnn(c5)C(F)F</chem>
 <chem>c1ccccc1N(C(=O)OCC2CC2)c3nc4oc(cc34)c5nnn(c5)C(F)F</chem>	 <chem>c1ccccc1N(C(=O)OCC2CC2)c3nc4oc(cc34)c5nnn(c5)C(F)F</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(Cl)cc1CCc2nc3oc(cc23)c4nnn(c4)C(F)F</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccc(C)cc1CCc2nc3oc(cc23)c4nnn(c4)C(F)F</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccccc1Cc2nc3sc(cc23)c4nnn(c4)C(F)F</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccccc1Cc2nc3sc(cc23)c4nnn(c4)C(F)F</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccccc1Cc2nc3sc(cc23)c4nnn(c4)C</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1ccccc1Cc2nc3sc(cc23)c4nnn(c4)C</chem>

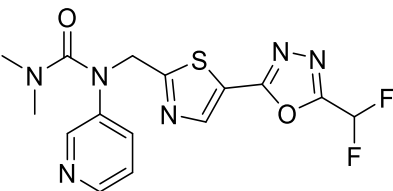
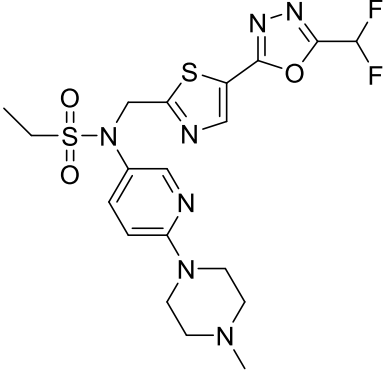
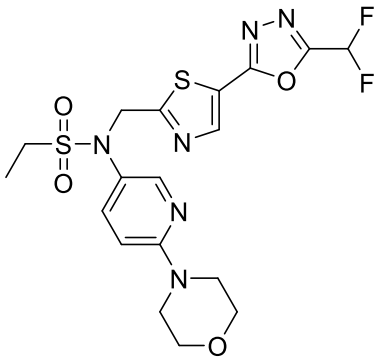
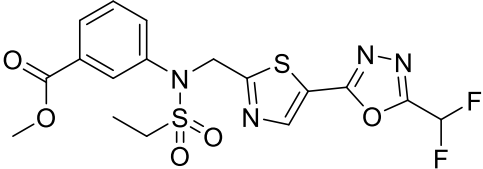
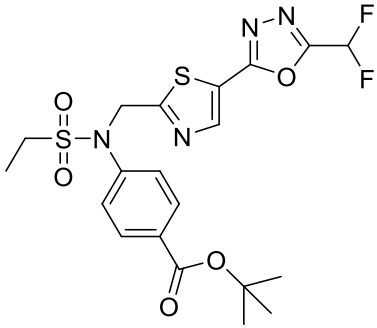
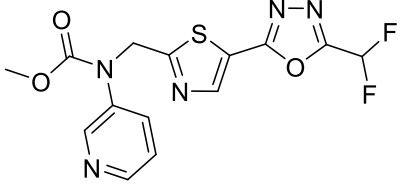
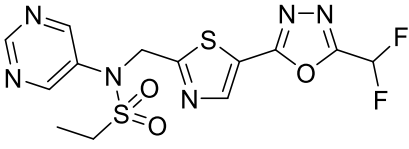
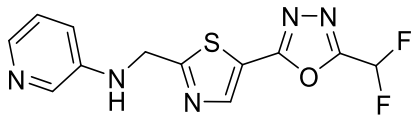
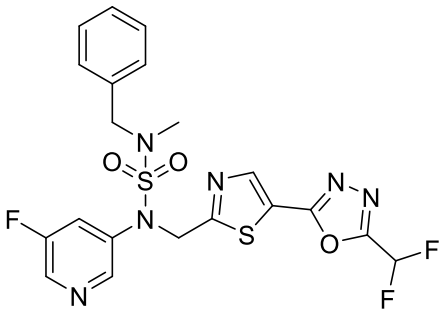
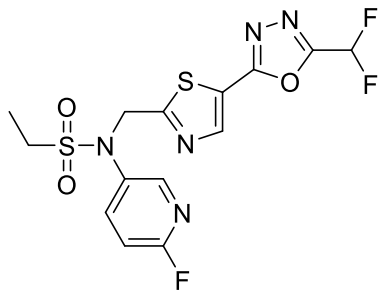
	
	
	
	
	
	

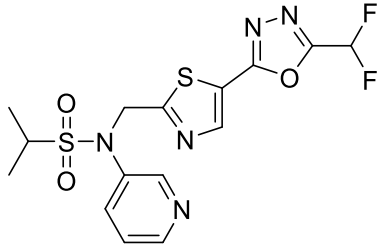
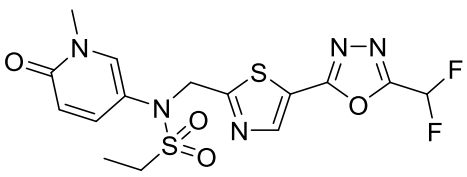
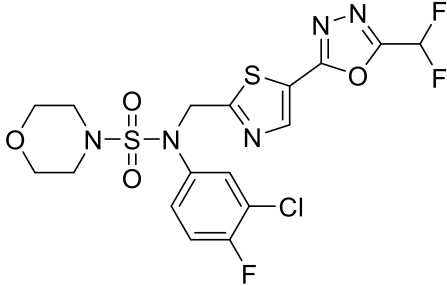
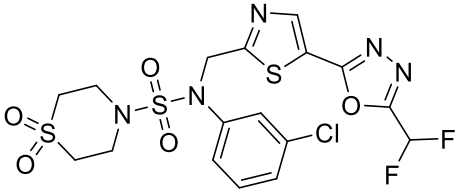
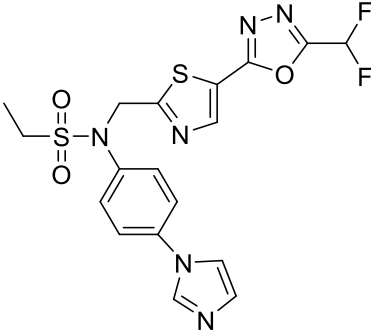
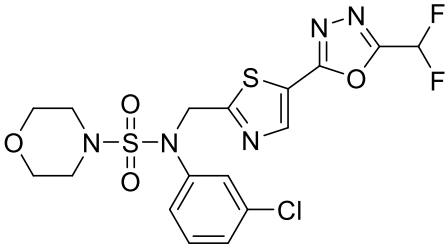
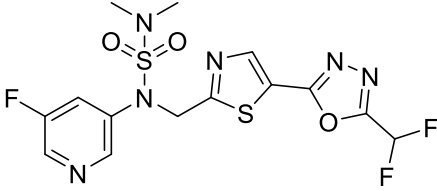
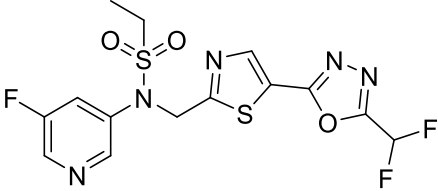
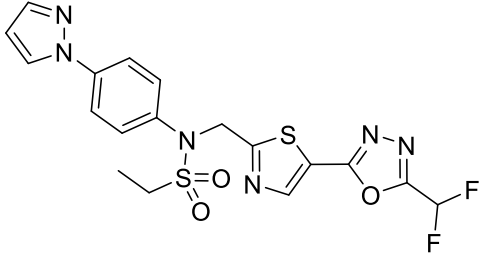
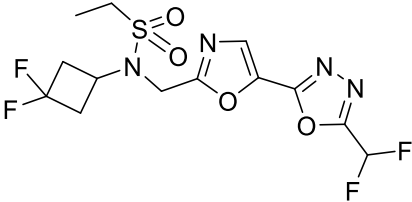
	
	
	
	
	
	

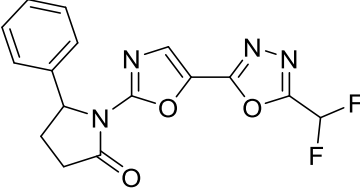
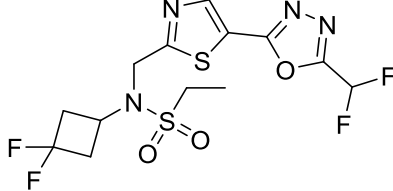
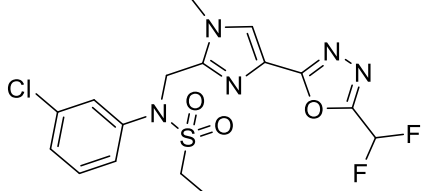
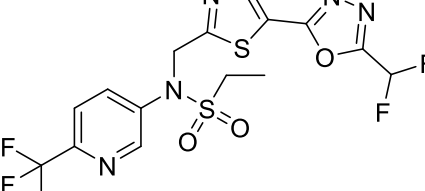
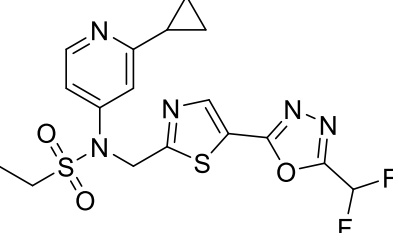
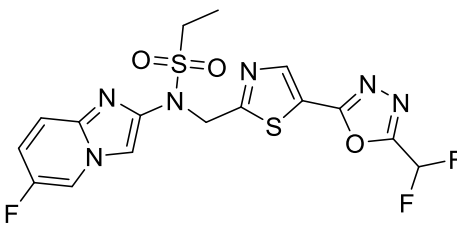
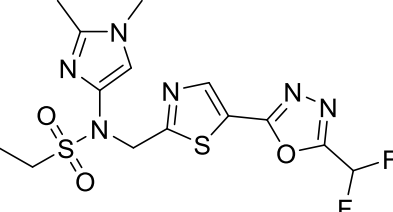
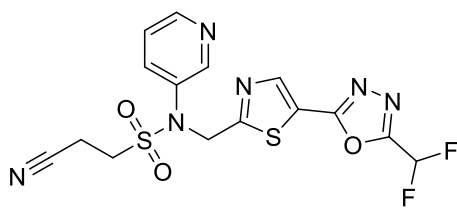
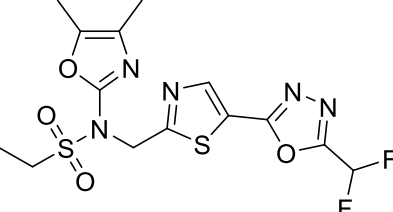
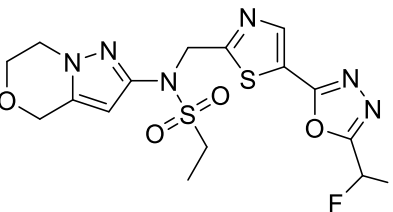
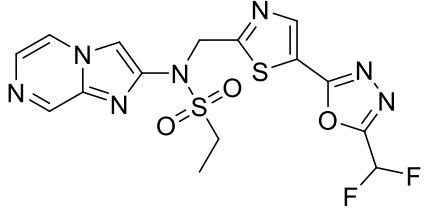
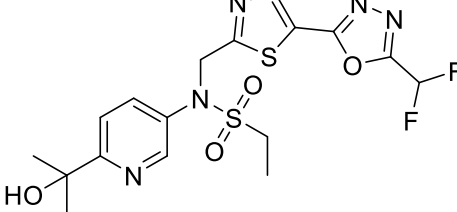
	
	
	
	
	
	
	

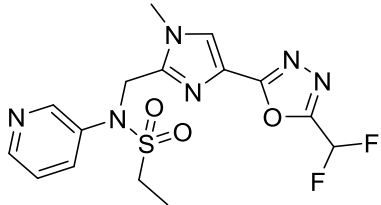
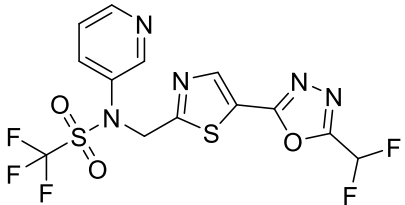
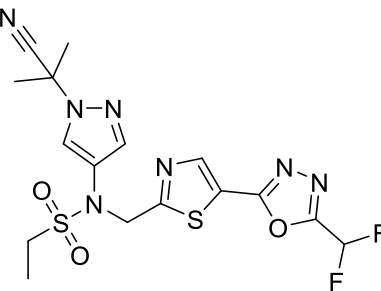
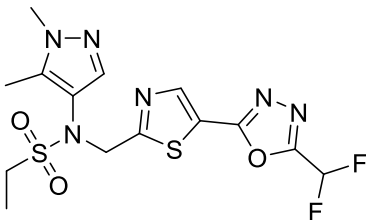
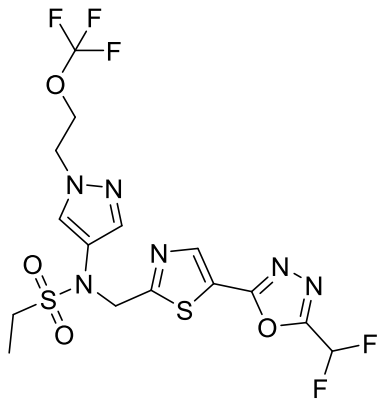
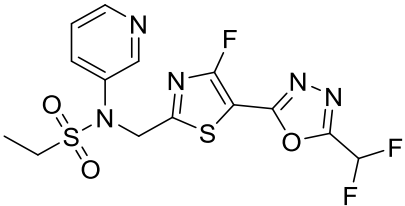
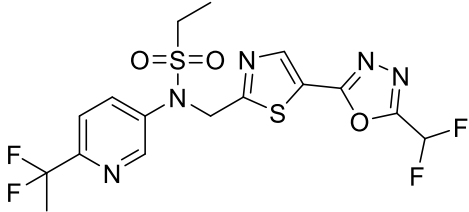
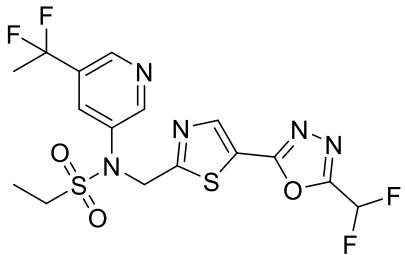
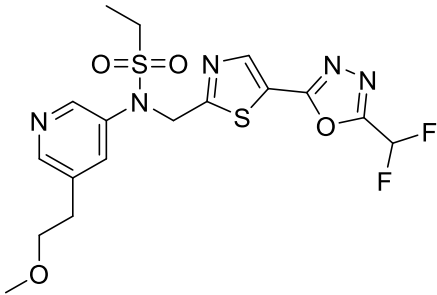
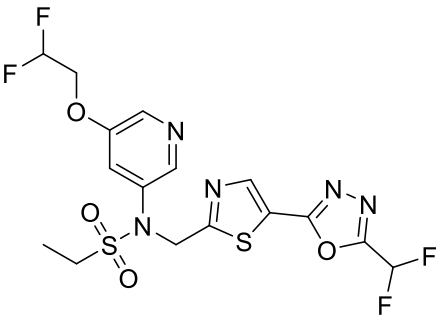
 <chem>Clc1ccc(cc1)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5ccsc5</chem>	 <chem>Clc1ccc(cc1)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)C(=O)C4CC4)c5ccsc5</chem>
 <chem>Clc1ccc(cc1)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)CC)c5ccsc5</chem>	 <chem>Clc1ccc(cc1)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5ccoc5</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5ccncc5C6CC6</chem>	 <chem>CC(F)Oc1ccc(cc1)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5ccncc5C6CC6</chem>
 <chem>CC(F)(F)c1ccc(cc1)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5ccncc5</chem>	 <chem>CC(S(=O)(=O)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5ccncc5</chem>
 <chem>C1CC1S(=O)(=O)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5ccncc5</chem>	 <chem>Fc1ccc(cc1)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5ccncc5</chem>
 <chem>CC(S(=O)(=O)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5ccncc5</chem>	 <chem>CC(S(=O)(=O)N(CS2=CN=C(C2=CN3C(=O)N(C(F)F)N3)S(=O)(=O)C4CC4)c5cc(F)cc5</chem>

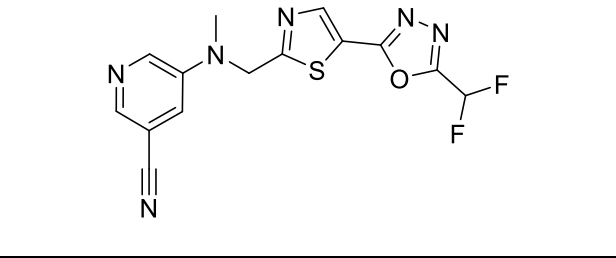
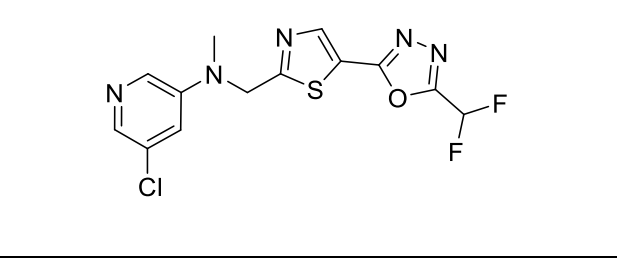
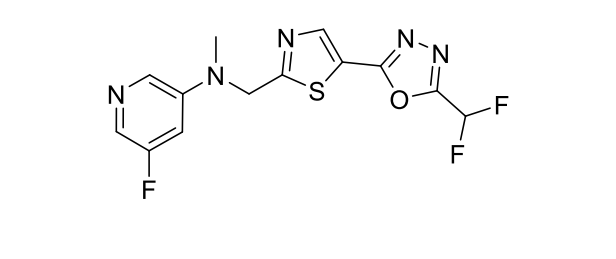
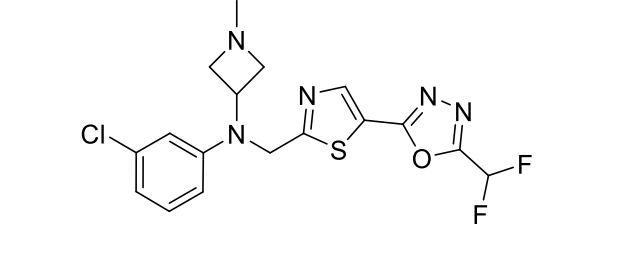
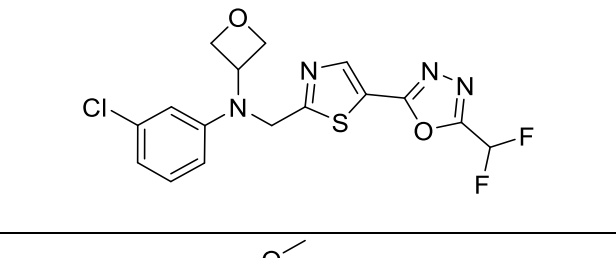
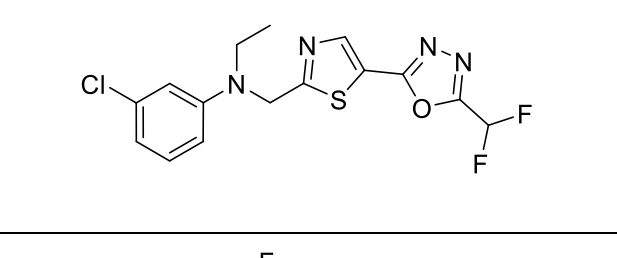
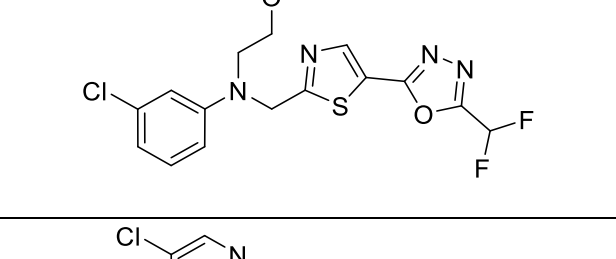
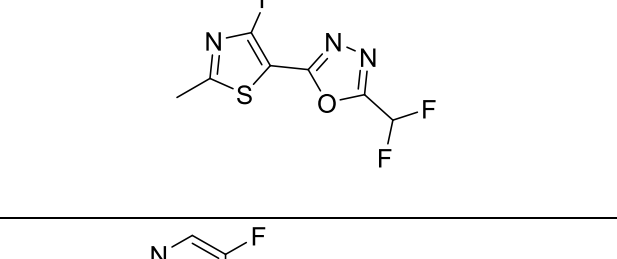
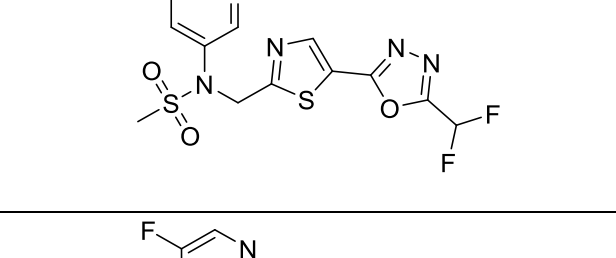
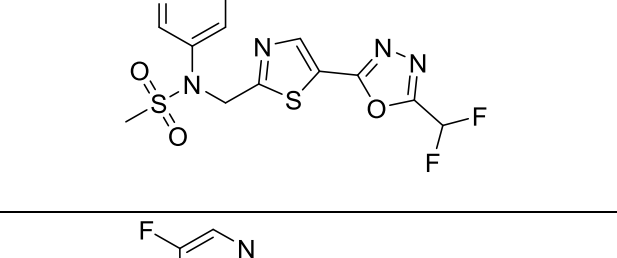
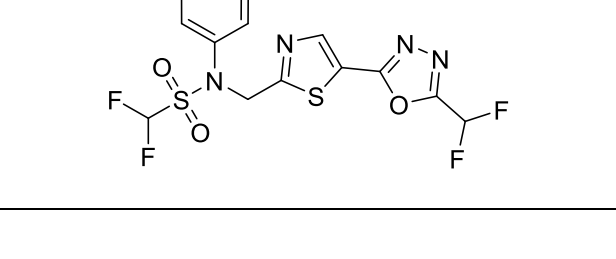
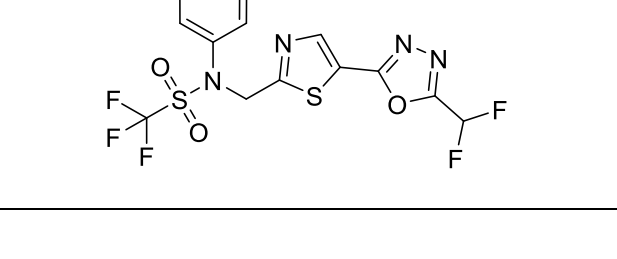
	
	
	
	
	

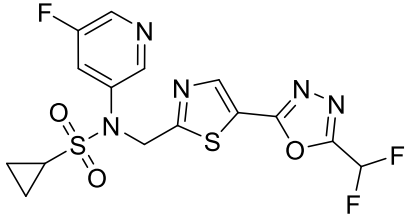
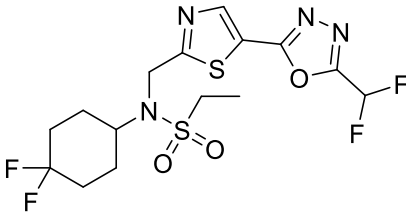
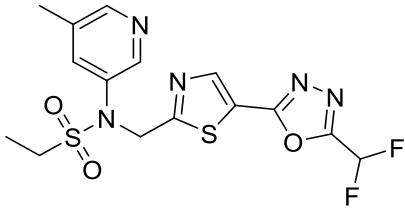
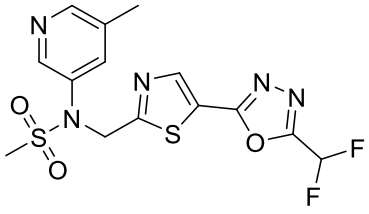
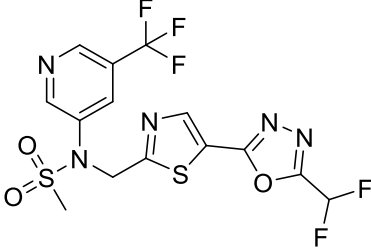
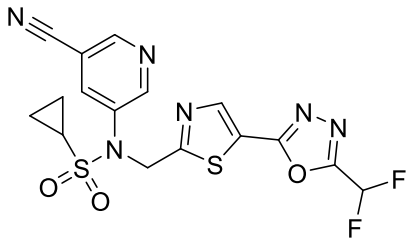
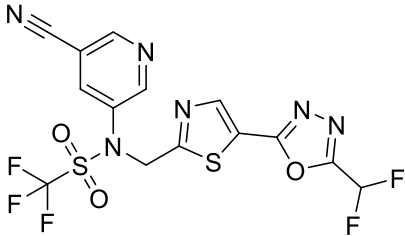
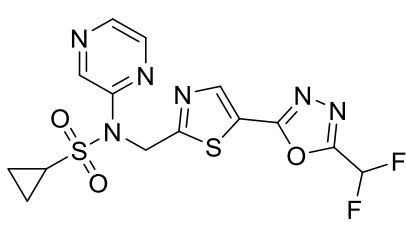
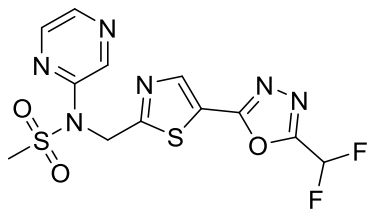
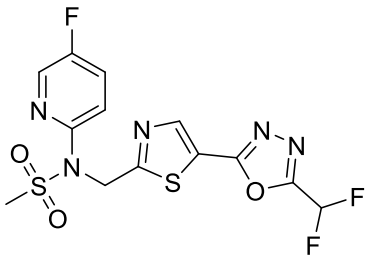
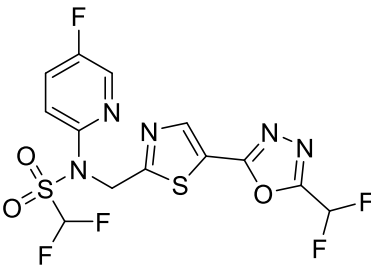
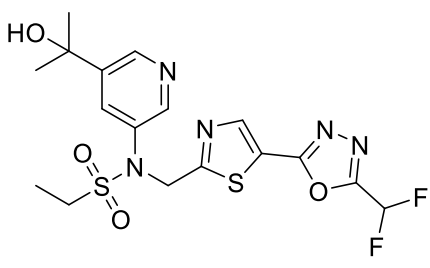
	
	
	
	
	

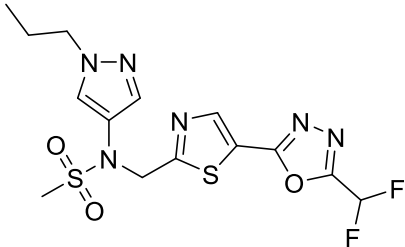
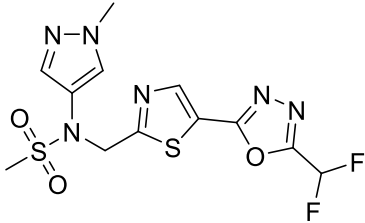
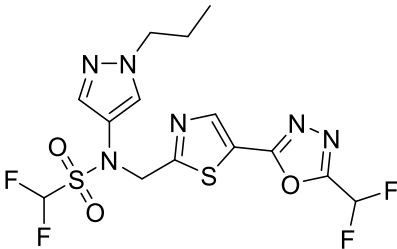
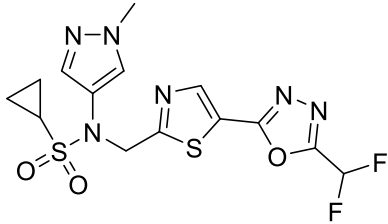
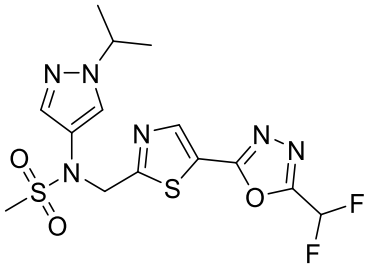
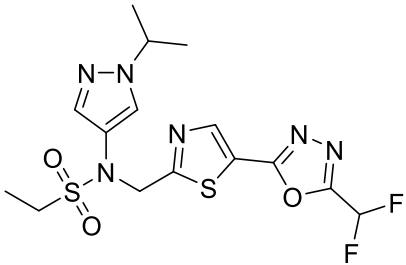
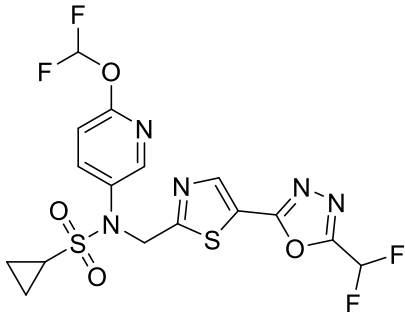
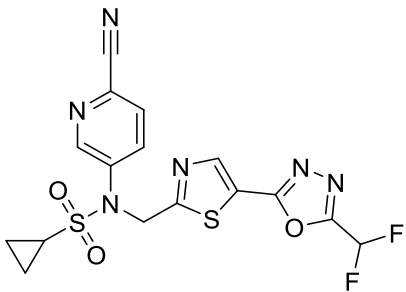
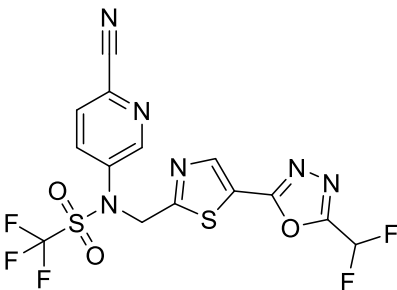
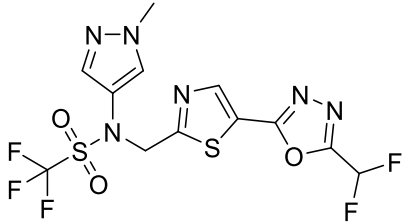
	
	
	
	
	

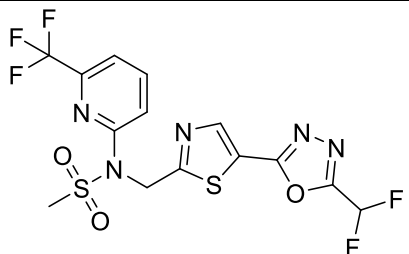
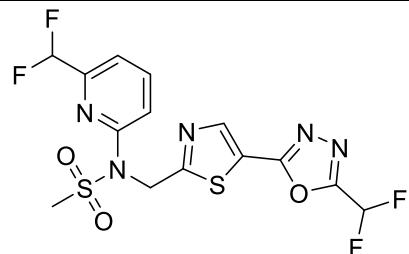
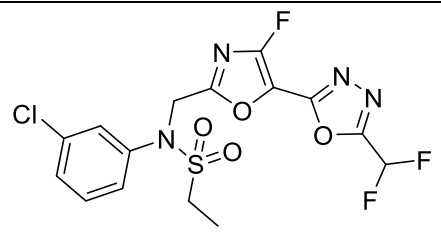
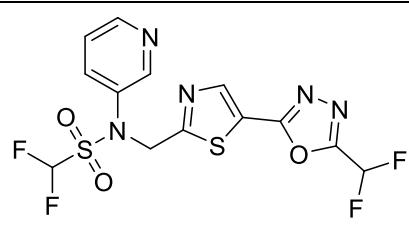
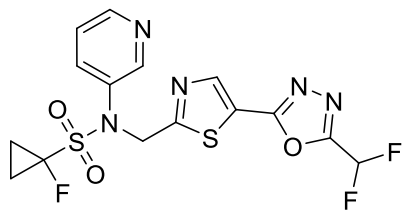
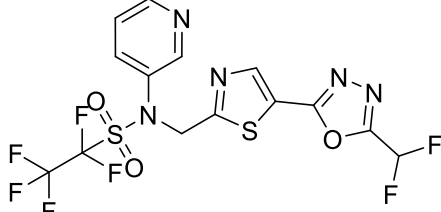
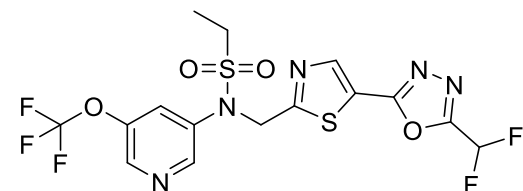
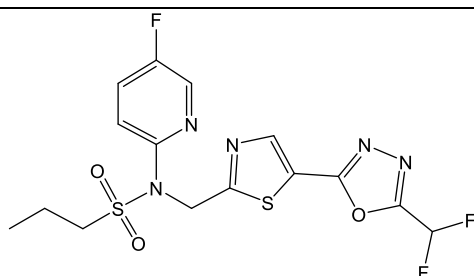
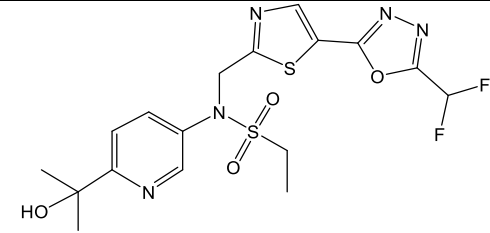
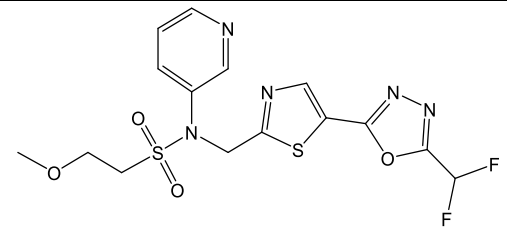
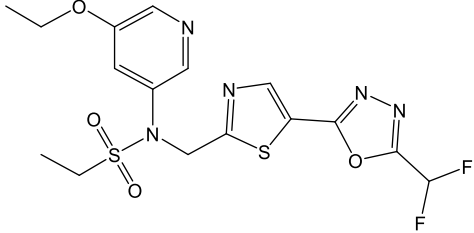
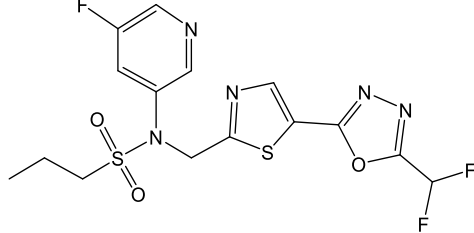
	
	
	
	
	
	

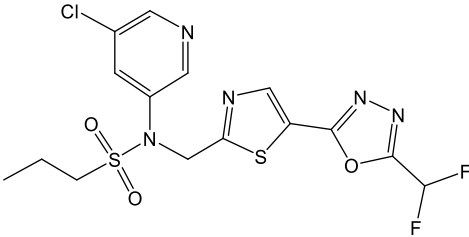
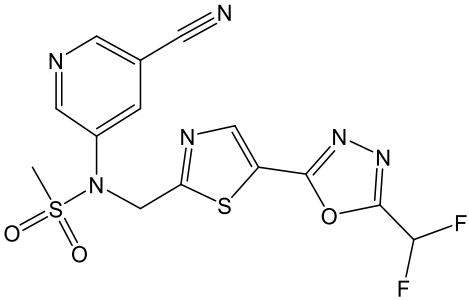
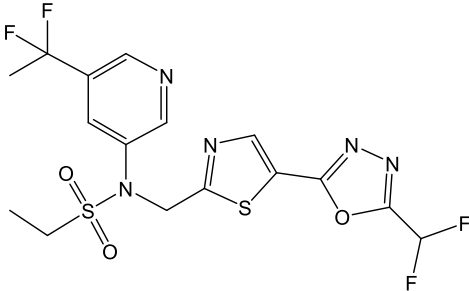
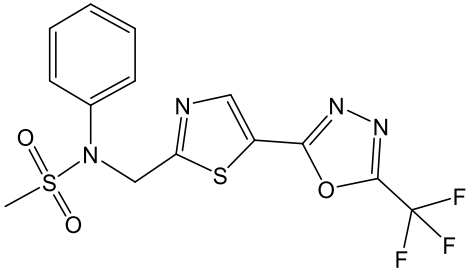
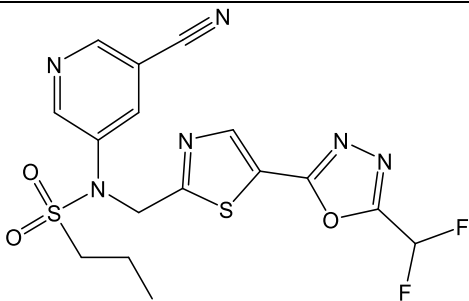
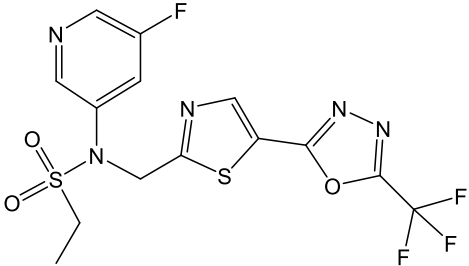
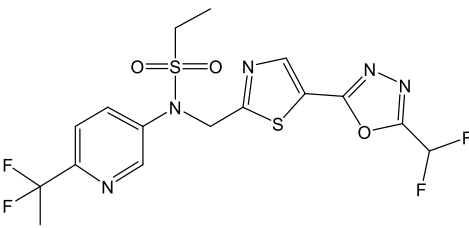
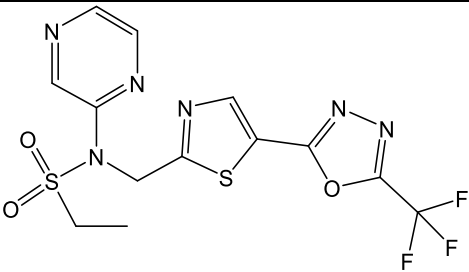
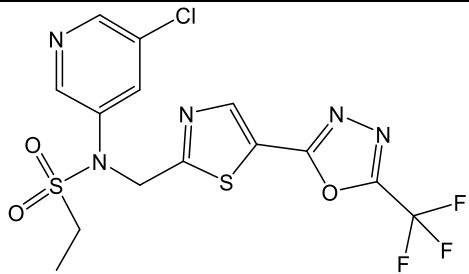
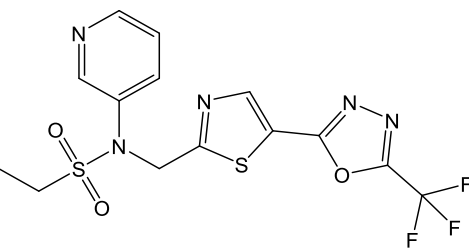
	
	
	
	
	

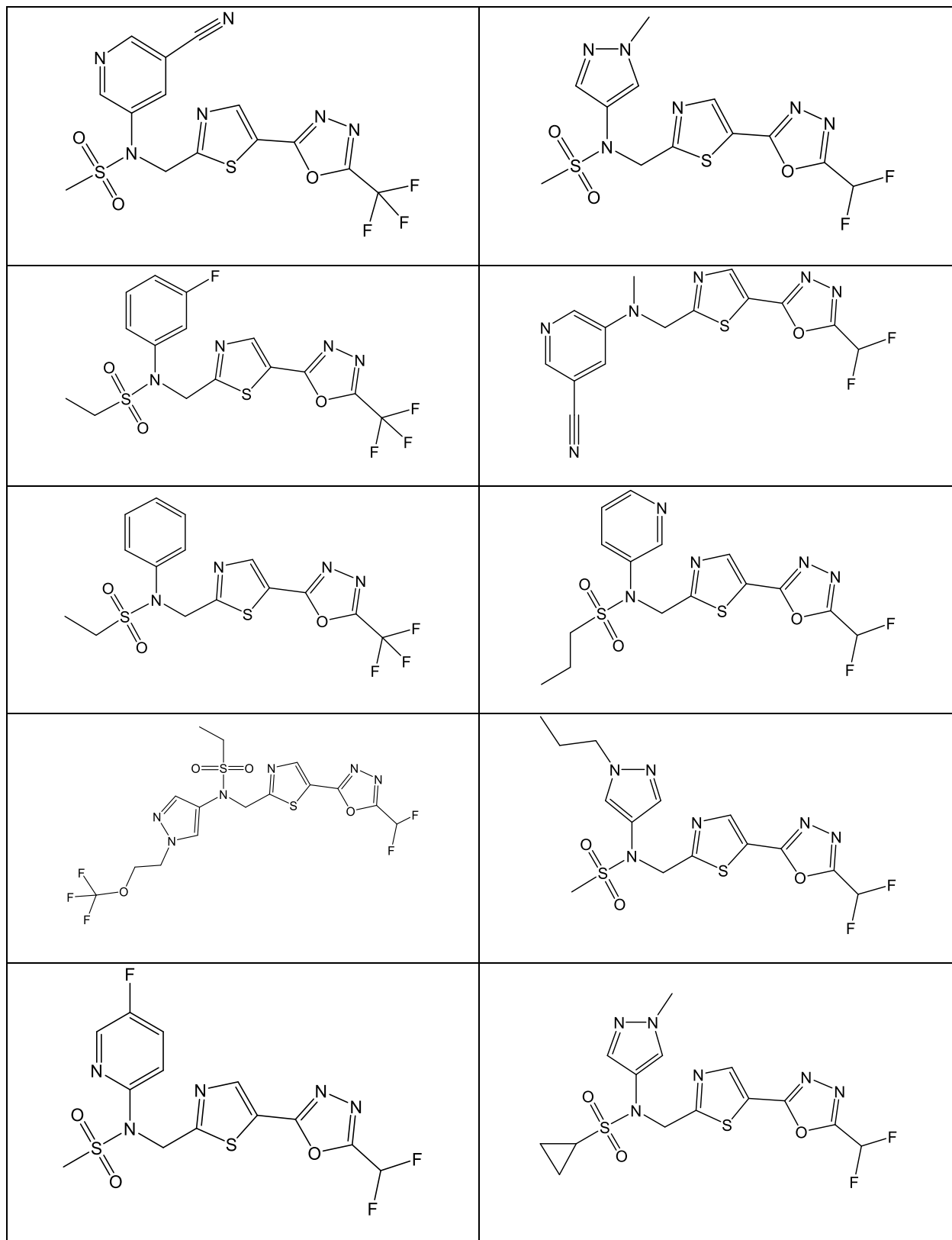
 <chem>CN(C)CC1=CN=C(C#N)C=C1C2=CN=C(S2)C3=NN=C(C(F)F)O3</chem>	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(Cl)C=N1C2=CN=C(S2)C3=NN=C(C(F)F)O3</chem>
 <chem>CN(C)CC1=CC=C(F)C=N1C2=CN=C(S2)C3=NN=C(C(F)F)O3</chem>	 <chem>CN1CCN1CC2=CC=C(Cl)C=C2C3=CN=C(S3)C4=NN=C(C(F)F)O4</chem>
 <chem>C1CCOC1CC2=CC=C(Cl)C=C2C3=CN=C(S3)C4=NN=C(C(F)F)O4</chem>	 <chem>CCN1CCOC1CC2=CC=C(Cl)C=C2C3=CN=C(S3)C4=NN=C(C(F)F)O4</chem>
 <chem>COCOC1CCN1CC2=CC=C(Cl)C=C2C3=CN=C(S3)C4=NN=C(C(F)F)O4</chem>	 <chem>CC1=CN=C(S1)C2=NN=C(C(F)F)O2C3=NC(=C(N3)F)F</chem>
 <chem>CN(C(=O)S)CC1=CC=C(Cl)C=N1C2=CN=C(S2)C3=NN=C(C(F)F)O3</chem>	 <chem>CN(C(=O)S)CC1=CC=C(F)C=N1C2=CN=C(S2)C3=NN=C(C(F)F)O3</chem>
 <chem>FS(=O)(C(F)F)CC1=CC=C(F)C=N1C2=CN=C(S2)C3=NN=C(C(F)F)O3</chem>	 <chem>FS(=O)(C(F)(F)F)CC1=CC=C(F)C=N1C2=CN=C(S2)C3=NN=C(C(F)F)O3</chem>

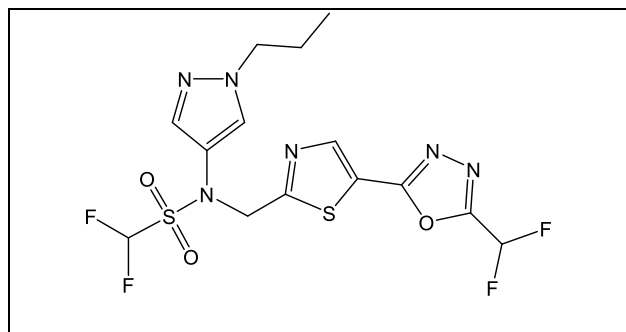
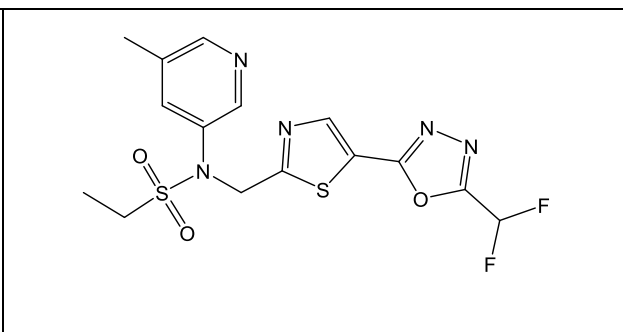
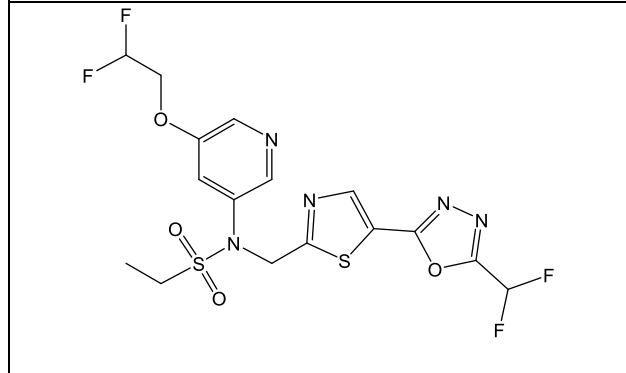
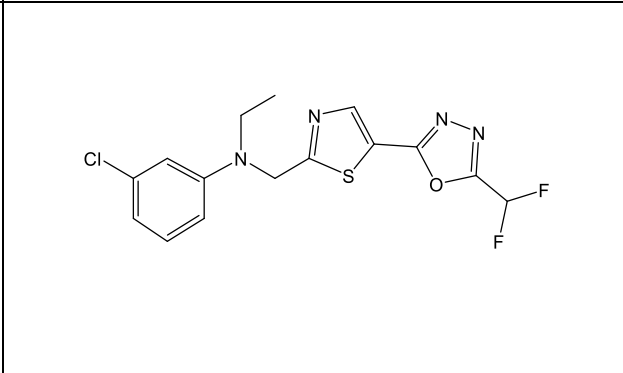
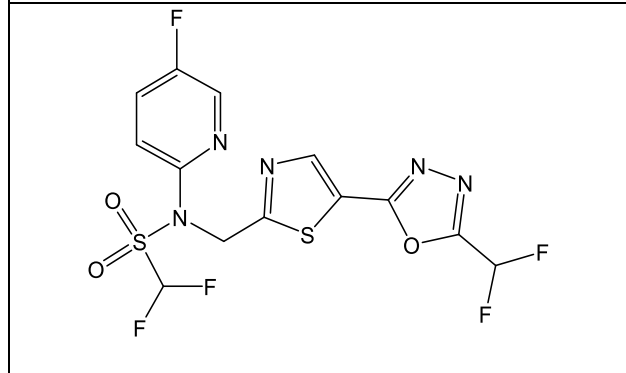
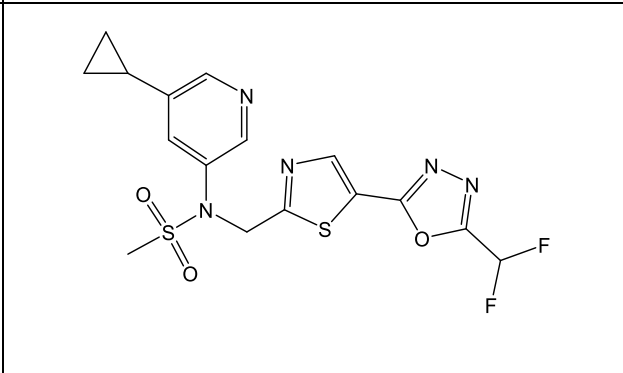
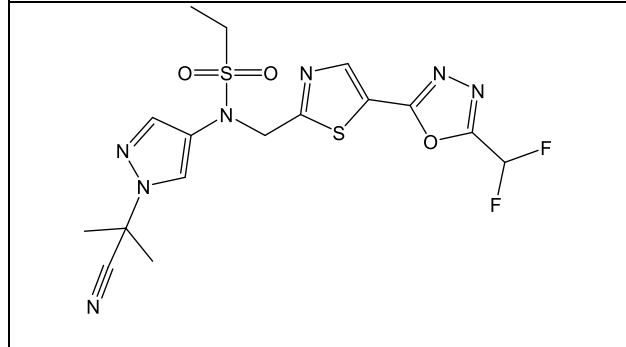
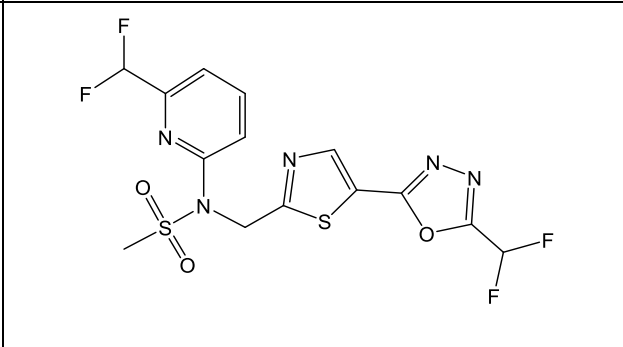
 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(F)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(F)cc(F)c2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>
 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(C)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(C)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>
 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(C(F)F)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(C#N)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>
 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(C#N)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(C#N)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>
 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(C#N)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(F)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>
 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(F)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1c2cc(C(C)O)ncn2Cc3ncsc3-c4nn[nH]4C(F)F</chem>

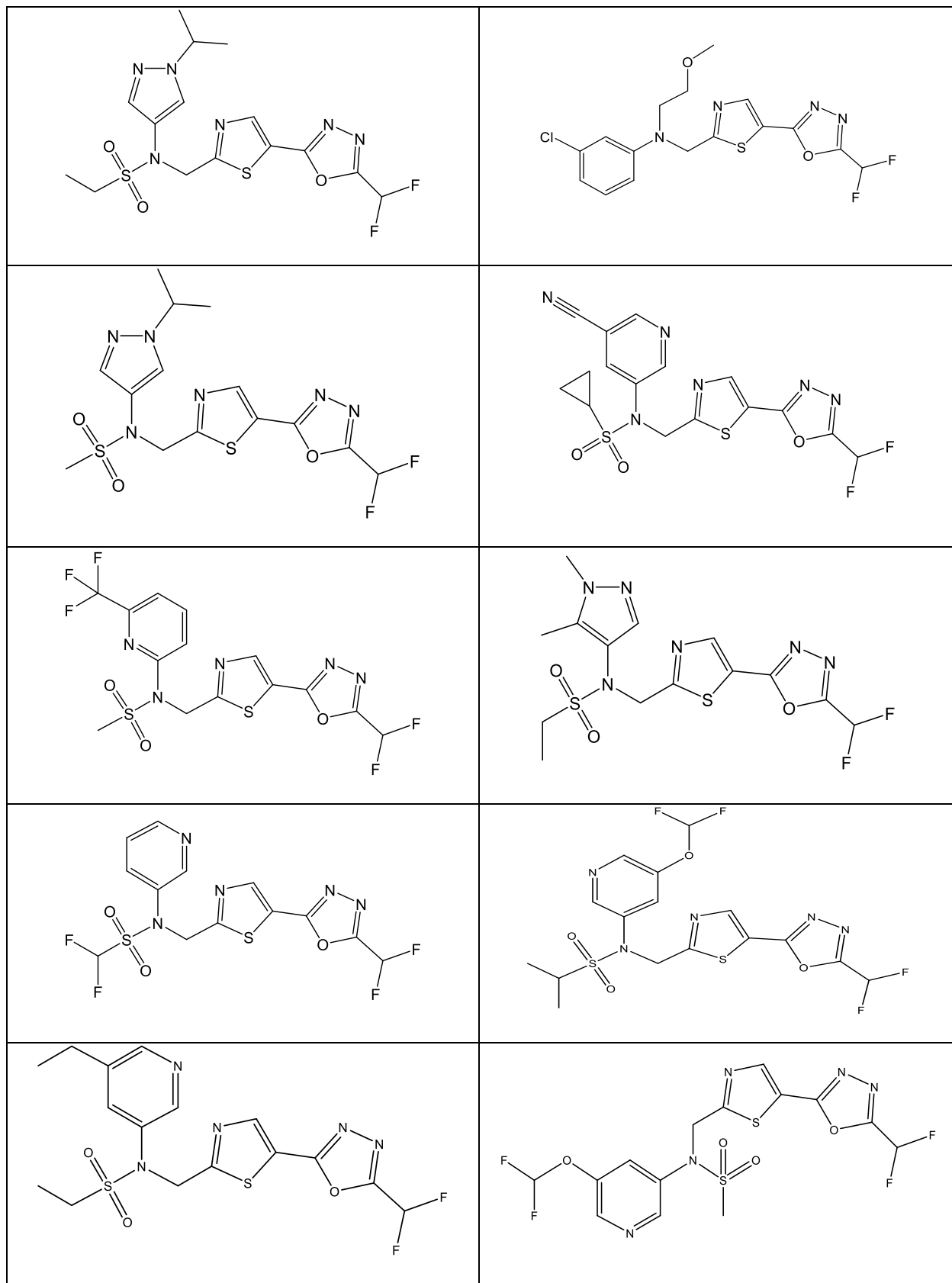
 <chem>CCCN1=CN=C(C1)N(S(=O)(=O)C)CC2=NC=C(S2)C3=NC4=NN=C(C4O3)C(F)F</chem>	 <chem>CN1=CN=C(C1)N(S(=O)(=O)C)CC2=NC=C(S2)C3=NC4=NN=C(C4O3)C(F)F</chem>
 <chem>CCCN1=CN=C(C1)N(S(=O)(=O)C(F)F)CC2=NC=C(S2)C3=NC4=NN=C(C4O3)C(F)F</chem>	 <chem>CN1=CN=C(C1)N(S(=O)(=O)C2CC2)CC2=NC=C(S2)C3=NC4=NN=C(C4O3)C(F)F</chem>
 <chem>CC(C)N1=CN=C(C1)N(S(=O)(=O)C)CC2=NC=C(S2)C3=NC4=NN=C(C4O3)C(F)F</chem>	 <chem>CC(C)N1=CN=C(C1)N(S(=O)(=O)CC)CC2=NC=C(S2)C3=NC4=NN=C(C4O3)C(F)F</chem>
 <chem>COc1cc(F)cc(F)c1N(S(=O)(=O)C2CC2)CC3=NC=C(S3)C4=NC5=NN=C(C5O4)C(F)F</chem>	 <chem>N#Cc1ccncc1N(S(=O)(=O)C2CC2)CC3=NC=C(S3)C4=NC5=NN=C(C5O4)C(F)F</chem>
 <chem>CC(F)(F)F(S(=O)(=O)N1=CC=C(C=C1)C#N)CC2=NC=C(S2)C3=NC4=NN=C(C4O3)C(F)F</chem>	 <chem>CN1=CN=C(C1)N(S(=O)(=O)C(F)(F)F)CC2=NC=C(S2)C3=NC4=NN=C(C4O3)C(F)F</chem>

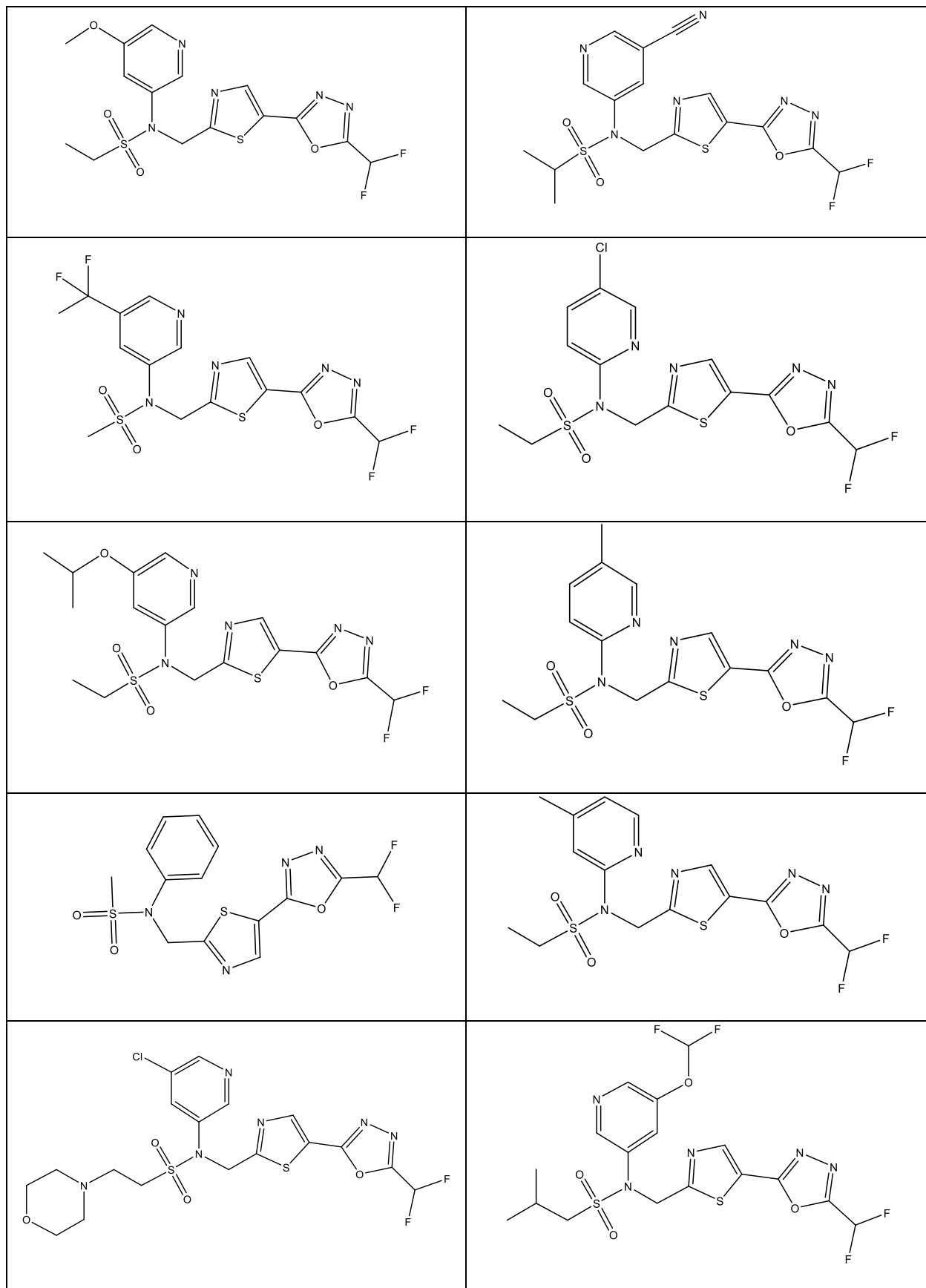
	
	
	
	
	
	

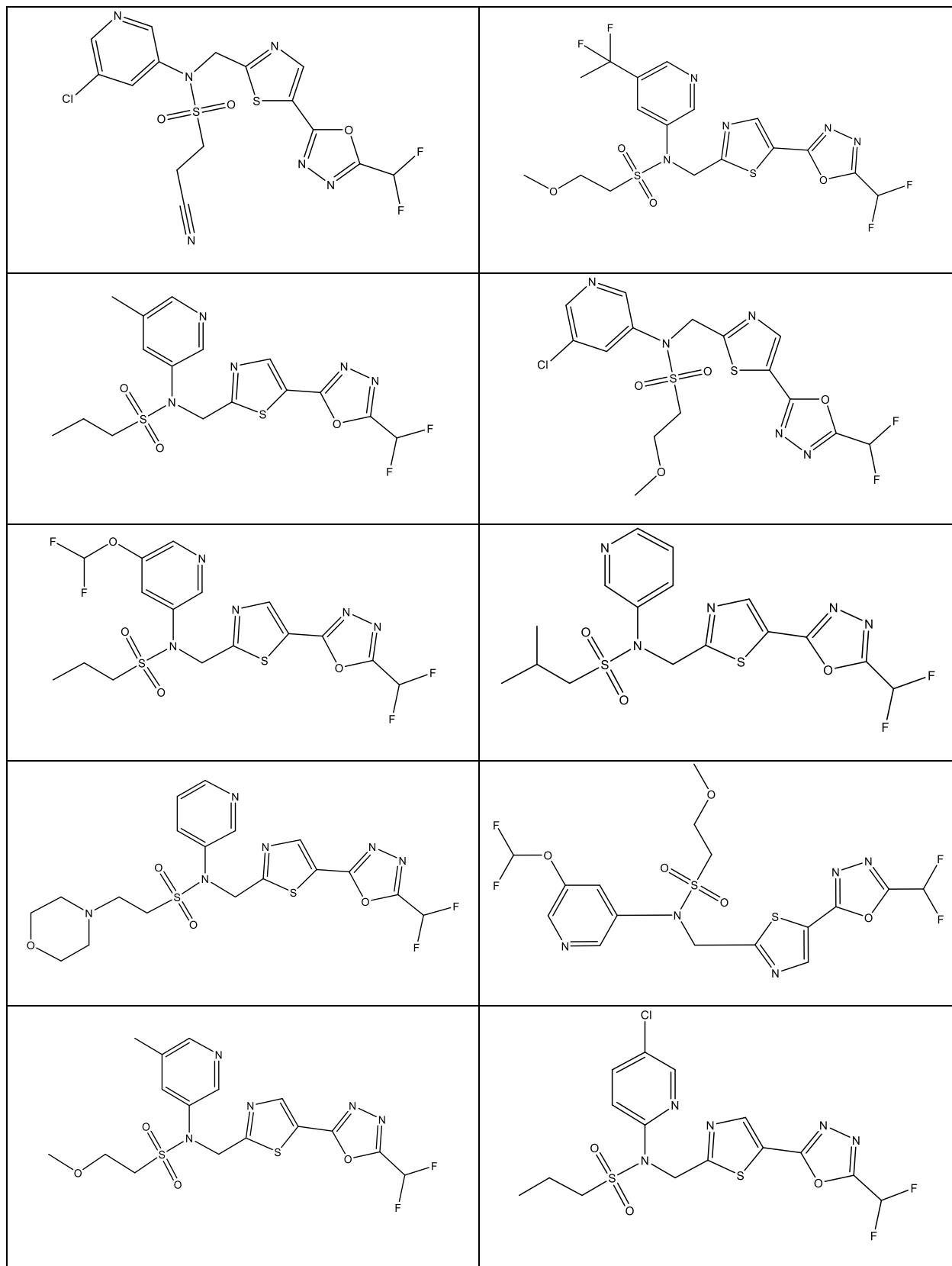
 <chem>CCCS(=O)(=O)NCC1=NC=C(C=C1Cl)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)C(F)=O3</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)NCC1=NC=C(C=C1C#N)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)C(F)=O3</chem>
 <chem>CCCS(=O)(=O)NCC1=NC=C(C=C1C(C)C(F)(F)F)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)C(F)=O3</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)NCC1=NC=CC(=C1)N(CS1=CC=CC=C1)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)(F)C(F)=O3</chem>
 <chem>CCCS(=O)(=O)NCC1=NC=C(C=C1C#N)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)C(F)=O3</chem>	 <chem>CCCS(=O)(=O)NCC1=NC=C(C=C1F)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)(F)C(F)=O3</chem>
 <chem>CCCS(=O)(=O)NCC1=NC=C(C=C1C(C)C(F)(F)F)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)C(F)=O3</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)NCC1=NC=CC(=C1)N(CS1=CC=CC=C1)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)(F)C(F)=O3</chem>
 <chem>CCCS(=O)(=O)NCC1=NC=C(C=C1Cl)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)(F)C(F)=O3</chem>	 <chem>CCCS(=O)(=O)NCC1=NC=CC(=C1)N(CS1=CC=CC=C1)C2=NC=CC(S2)=C3N=NC(F)(F)C(F)=O3</chem>

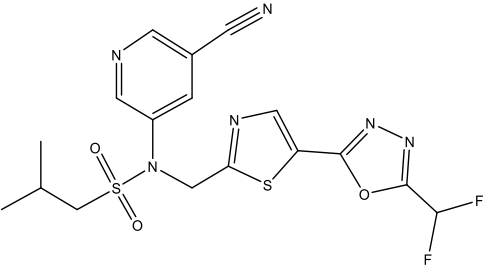
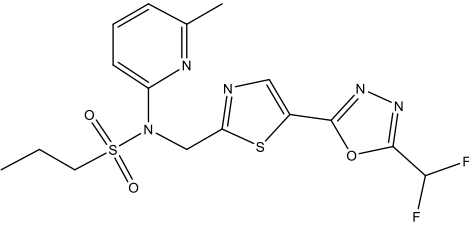
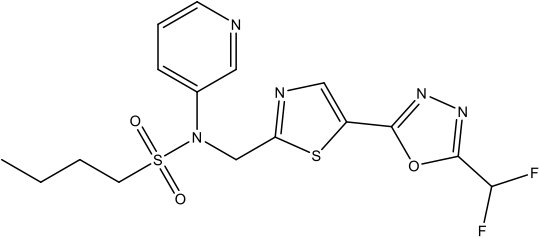
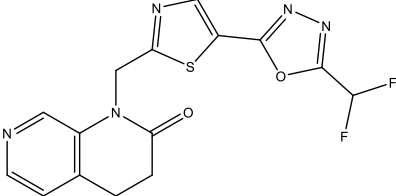
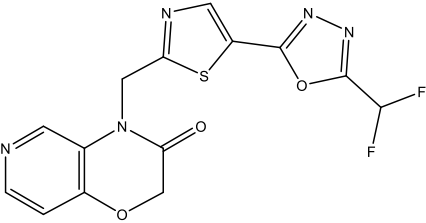
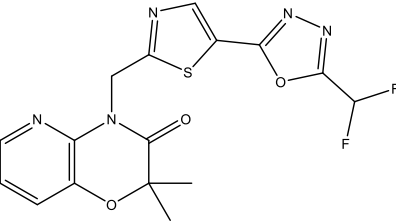
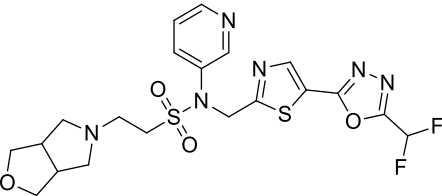
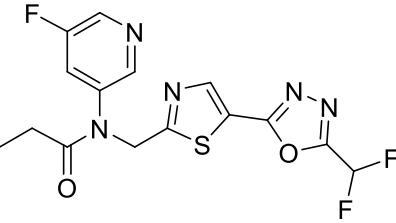
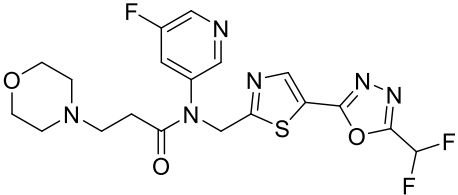
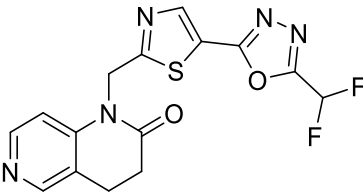
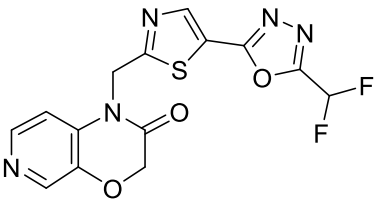
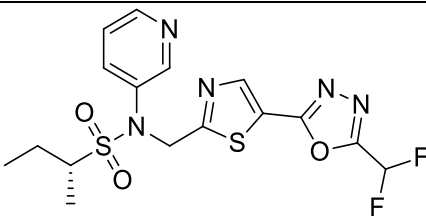


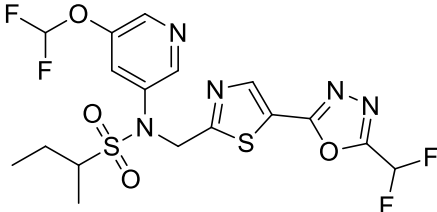
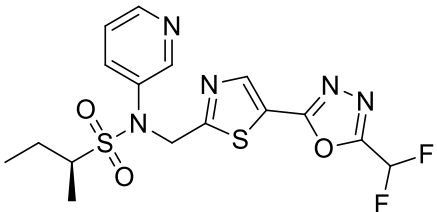
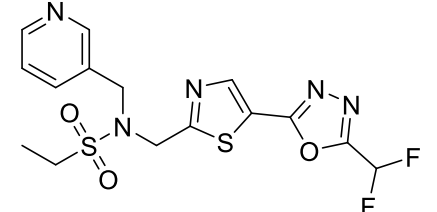
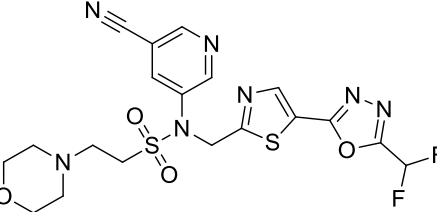
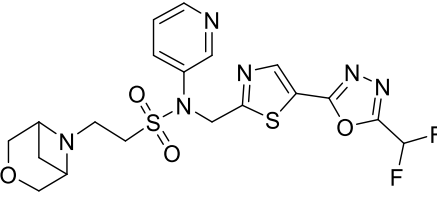
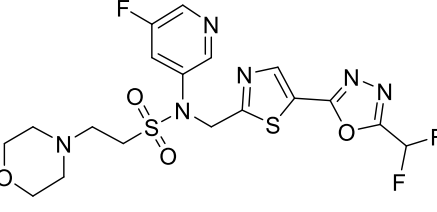
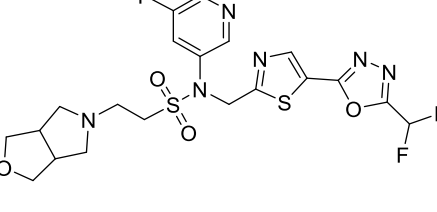
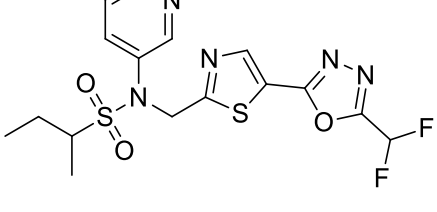
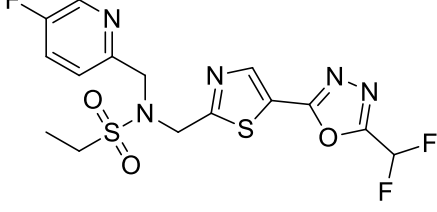
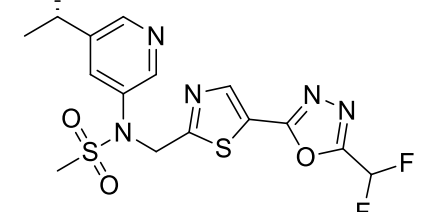
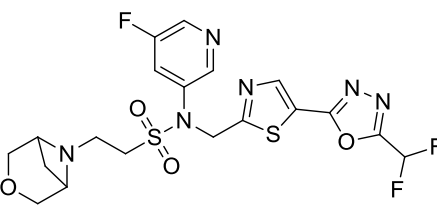
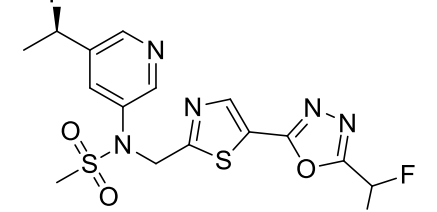
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(CCN2C=NC(=C2)C3C(=O)N=C(C3)C(F)F)nn1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(CCN2C=NC(=C2)C3C(=O)N=C(C3)C(F)F)nn1</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(CCN2C=NC(=C2)C3C(=O)N=C(C3)C(F)F)nn1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(CCN2C=NC(=C2)C3C(=O)N=C(C3)C(F)F)nn1</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(CCN2C=NC(=C2)C3C(=O)N=C(C3)C(F)F)nn1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(CCN2C=NC(=C2)C3C(=O)N=C(C3)C(F)F)nn1</chem>
 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(CCN2C=NC(=C2)C3C(=O)N=C(C3)C(F)F)nn1</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(CCN2C=NC(=C2)C3C(=O)N=C(C3)C(F)F)nn1</chem>

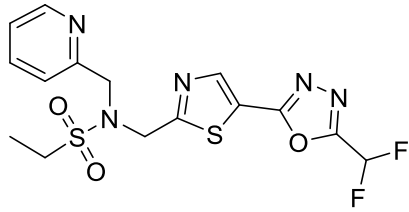
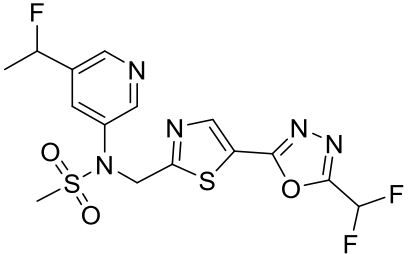
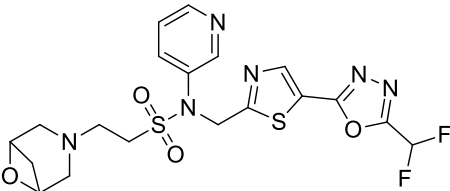
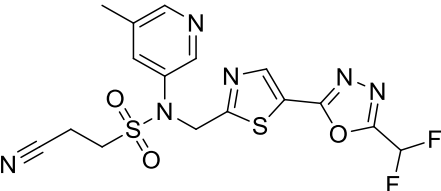
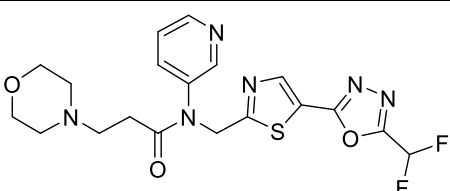
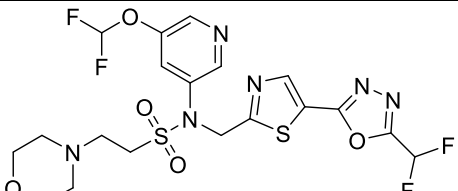
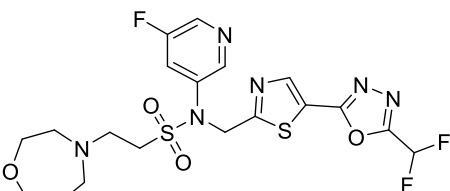
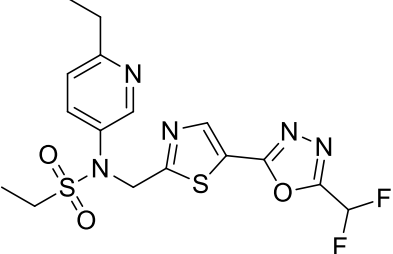
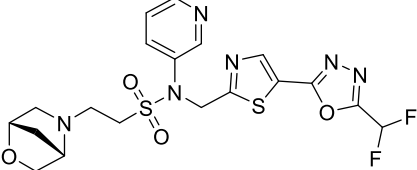
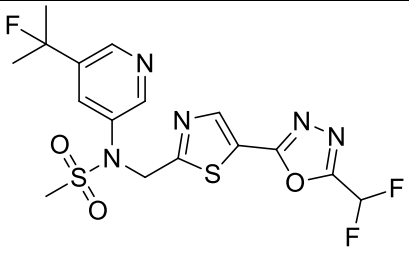
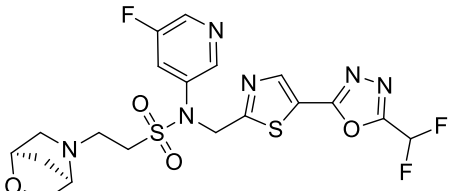
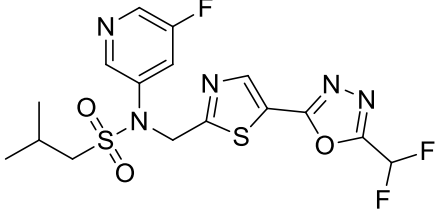


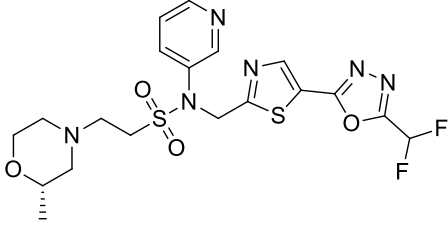
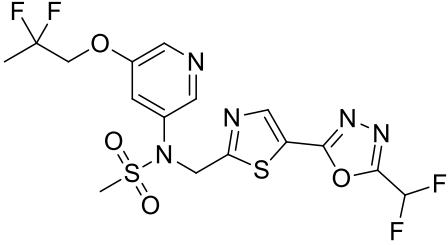
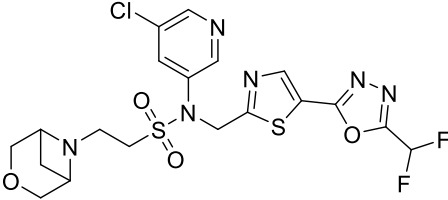
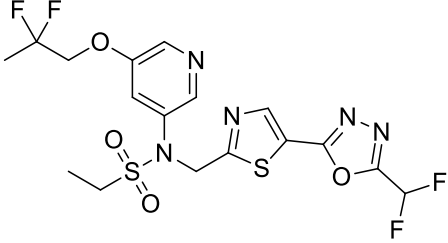
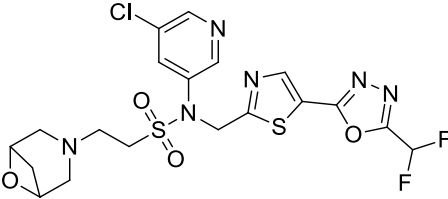
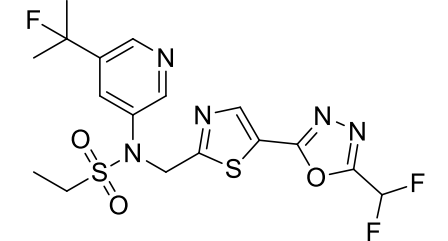
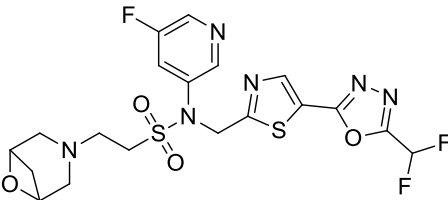
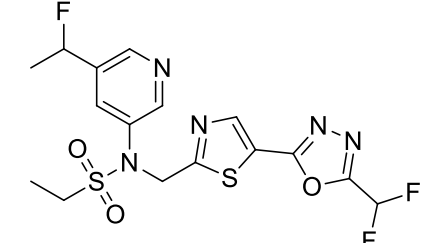
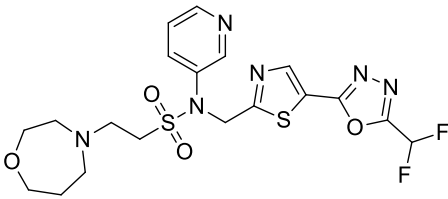
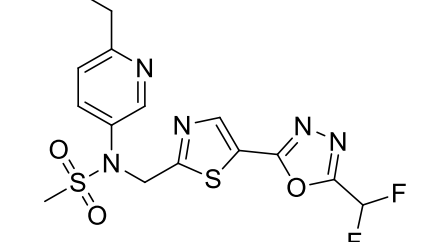
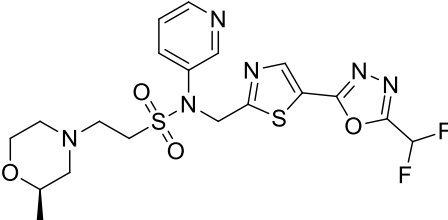
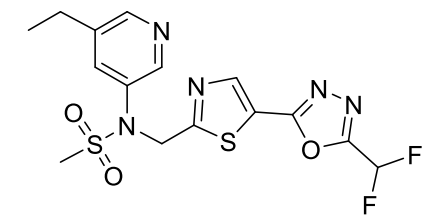


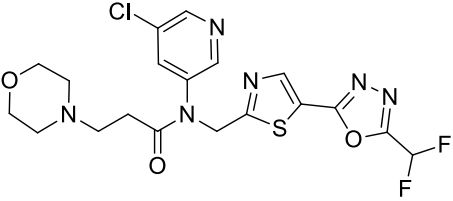
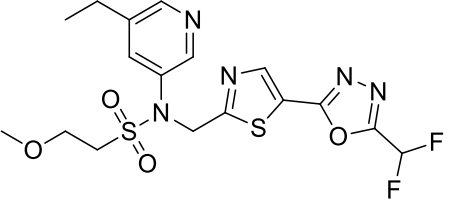
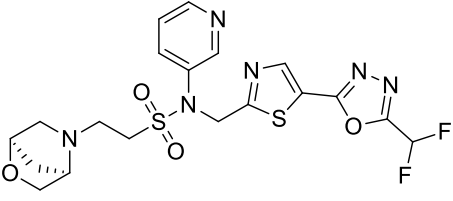
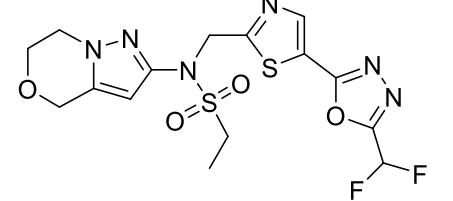
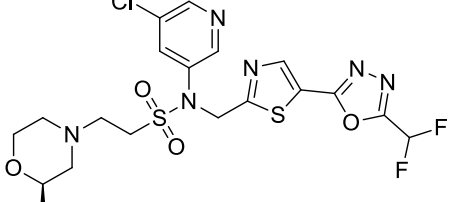
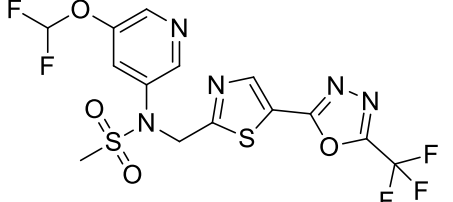
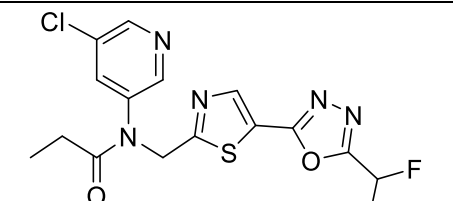
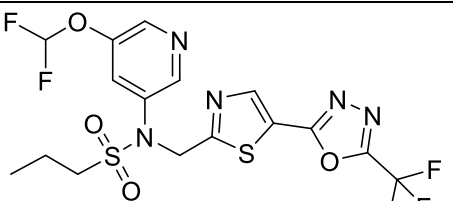
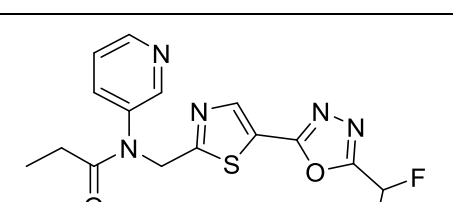
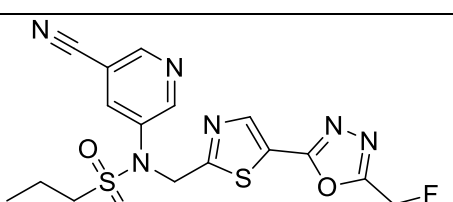
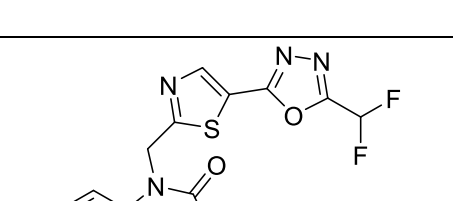
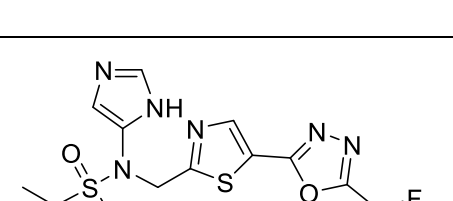


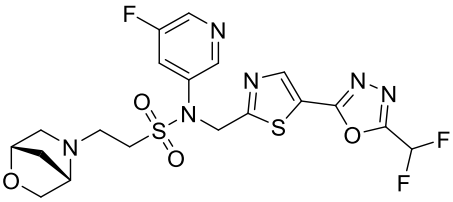
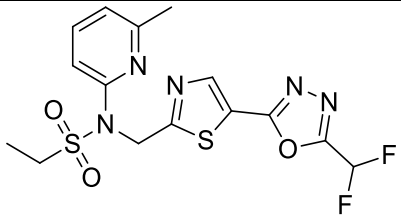
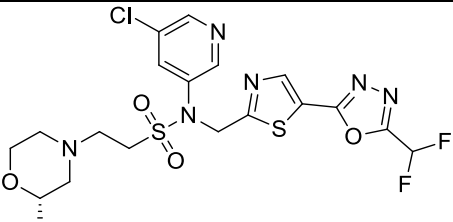
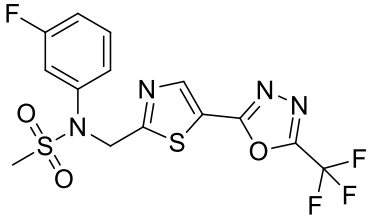
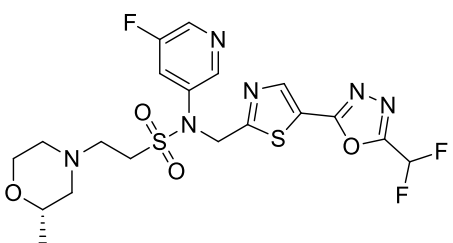
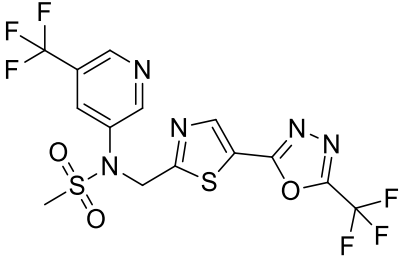
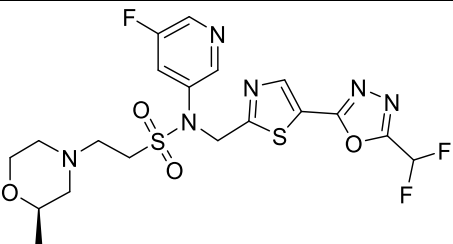
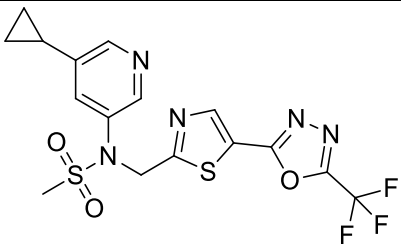
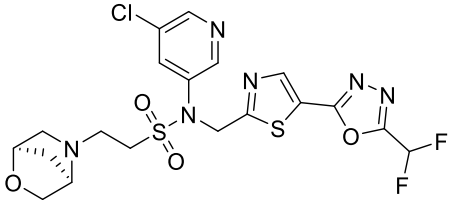
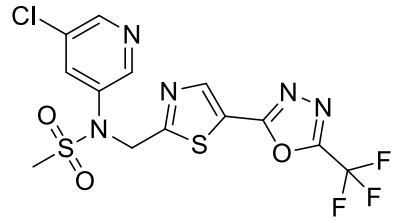
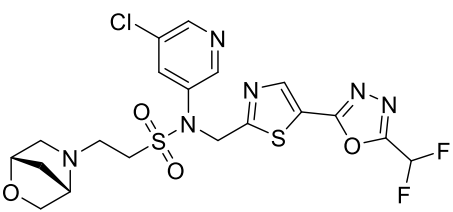
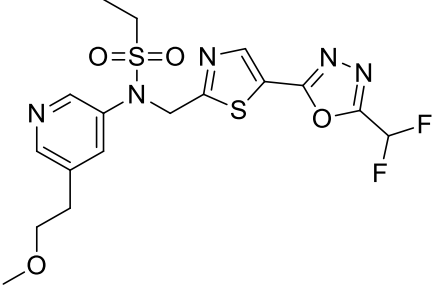
	
	
	
	
	
	

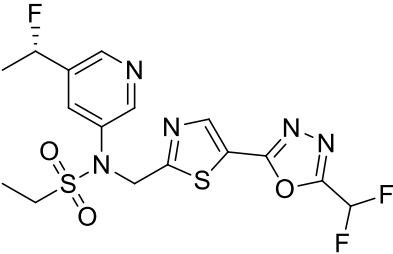
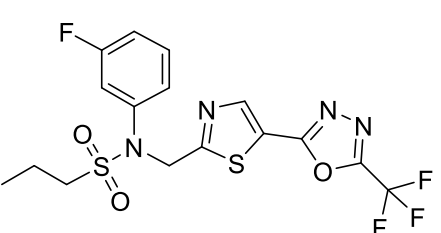
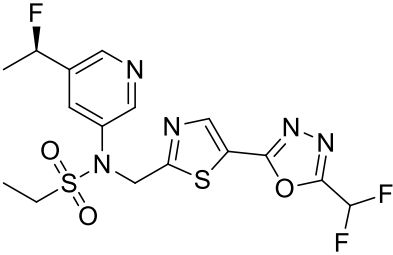
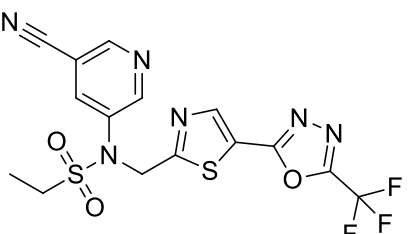
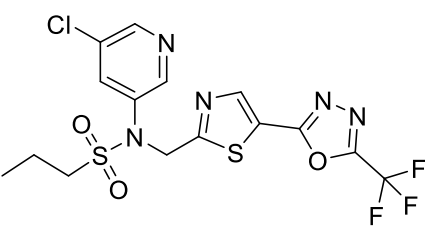
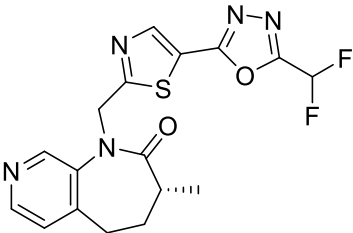
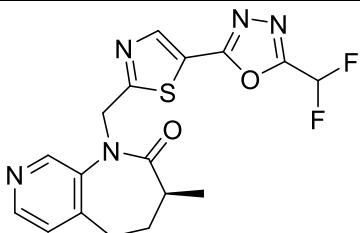
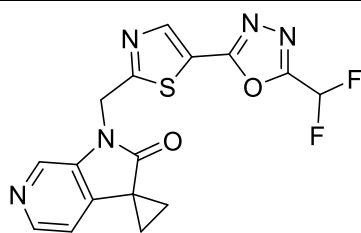
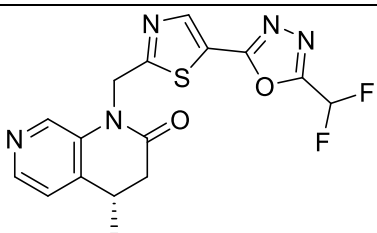
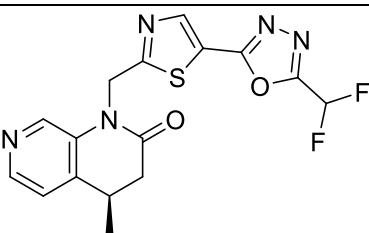
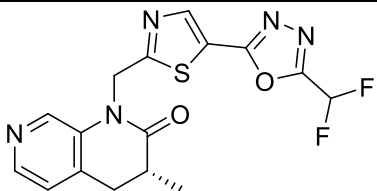
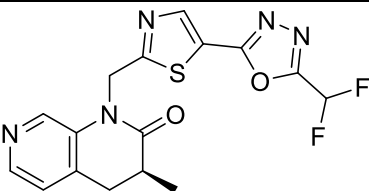
	
	
	
	
	
	

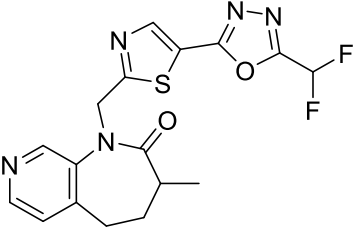
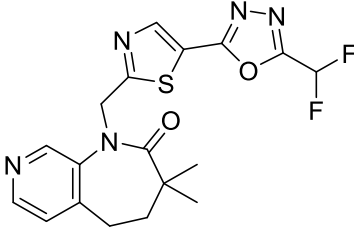
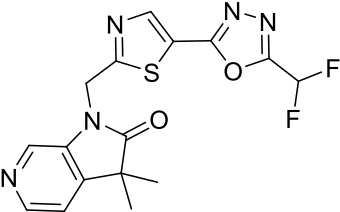
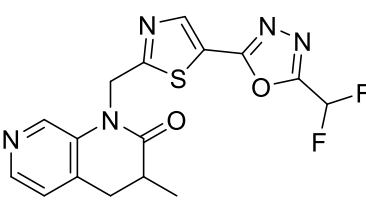
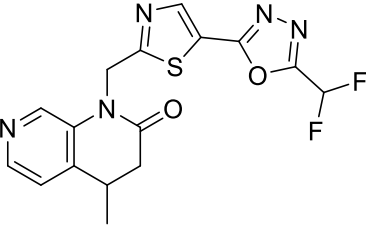
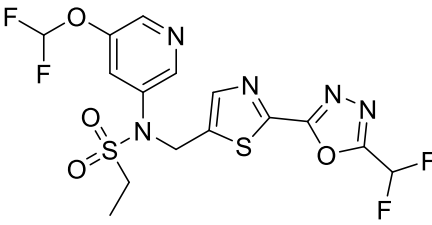
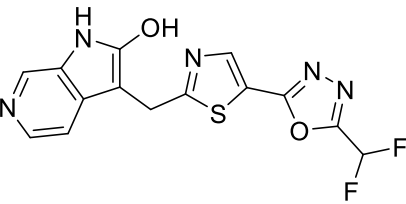
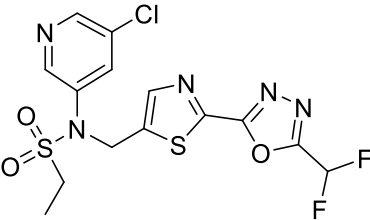
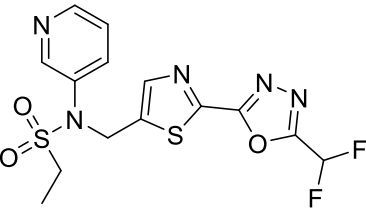
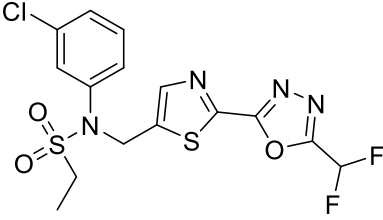
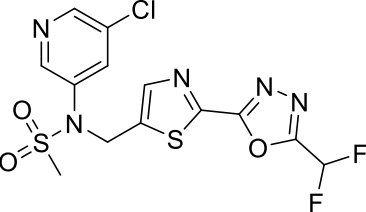
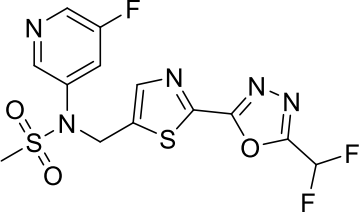
	
	
	
	
	
	

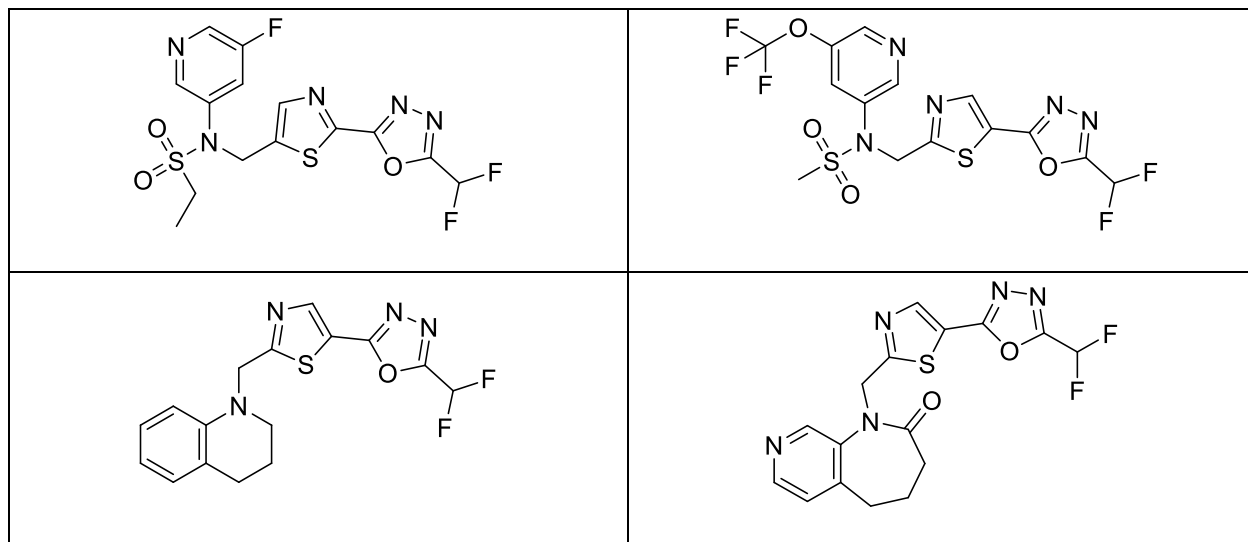
 <chem>C1CCN(CC1)CCS(=O)(=O)Nc2cccnc2CC3=NC=C4C(=N3)N=NC(F)F4</chem>	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)Nc1cc(Oc2cc(C(F)F)cc2)ncn1CC3=NC=C4C(=N3)N=NC(F)F4</chem>
 <chem>Clc1cccnc1CC2=NC=C3C(=N2)N=NC(F)F3CC45CCN(CC4)CC5</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(Oc2cc(C(F)F)cc2)ncn1CC3=NC=C4C(=N3)N=NC(F)F4</chem>
 <chem>Clc1cccnc1CC2=NC=C3C(=N2)N=NC(F)F3CC45CCN(CC4)CC5</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(Oc2cc(C(F)F)cc2)ncn1CC3=NC=C4C(=N3)N=NC(F)F4</chem>
 <chem>Fc1cccnc1CC2=NC=C3C(=N2)N=NC(F)F3CC45CCN(CC4)CC5</chem>	 <chem>CCS(=O)(=O)Nc1cc(Oc2cc(C(F)F)cc2)ncn1CC3=NC=C4C(=N3)N=NC(F)F4</chem>
 <chem>C1CCN(CCC1)CCS(=O)(=O)Nc2cccnc2CC3=NC=C4C(=N3)N=NC(F)F4</chem>	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)Nc1cc(Oc2cc(C(F)F)cc2)ncn1CC3=NC=C4C(=N3)N=NC(F)F4</chem>
 <chem>C[C@H]1CCN(CC1)CCS(=O)(=O)Nc2cccnc2CC3=NC=C4C(=N3)N=NC(F)F4</chem>	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)Nc1cc(Oc2cc(C(F)F)cc2)ncn1CC3=NC=C4C(=N3)N=NC(F)F4</chem>

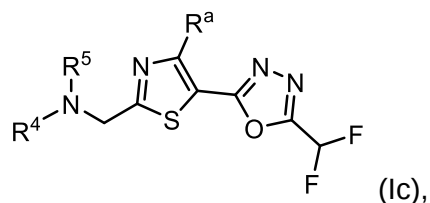
	
	
	
	
	
	



En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



5

en donde:

R^a es H, Me o F; y

R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente en la Fórmula (I).

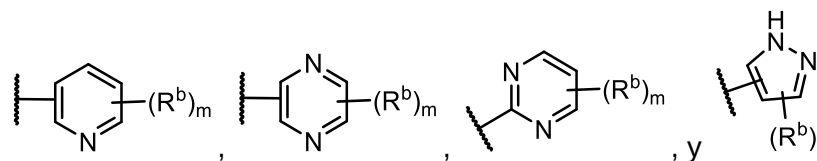
En algunas modalidades de la Fórmula (Ic), R^a es H. En algunas modalidades, R^a es F. En algunas modalidades, R^a es Me.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ic), R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilenalcoxi, alquilenheterociclilo, $-S(O)_2$ alquilo, $-S(O)_2$ cicloalquilo, $-S(O)_2$ alquilencicloalquilo, $-S(O)_2$ alquilenheterociclilo, $-S(O)_2N(H)$ alquilenheterociclilo, $-C(O)$ alquilo, $-C(O)$ cicloalquilo, $-C(O)$ alquilencicloalquilo, $-C(O)$ alquilenheterociclilo, y $-C(O)N(H)$ alquilenheterociclilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilenheterociclilo, $-S(O)_2$ alquilo, -

15

$\text{S(O)}_2\text{cicloalquilo}$, $-\text{S(O)}_2\text{alquilenheterociclilo}$, $-\text{C(O)}\text{alquilenheterociclilo}$, y $-\text{C(O)N(H)}\text{alquilenheterociclilo}$. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{S(O)}_2\text{alquilo}$, $-\text{S(O)}_2\text{cicloalquilo}$, y $-\text{S(O)}_2\text{alquilenheterociclilo}$. En algunas modalidades, R^4 es $-\text{S(O)}_2\text{alquilo}$. En algunas modalidades, R^4 es $-\text{S(O)}_2\text{cicloalquilo}$. En algunas modalidades, R^4 es $-\text{S(O)}_2\text{N(H)}\text{alquilenheterociclilo}$. En algunas modalidades, el alquileo es un C_{1-5} alquileo y el heterociclilo es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 4 a 10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. En algunas modalidades, el alquileo es un C_{1-5} alquileo y el heterociclilo es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. En algunas modalidades, el alquileo es un C_{2-4} alquileo y el heterociclilo es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. En algunas modalidades, el heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en piperidina, morfolina, tiomorfolina, 1-óxido de tiomorfolina, 1,1- dióxido de tiomorfolina, y piperizina, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, alcoxi, acilo, sulfonilo, heteroarilo, y heterociclilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ic), R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

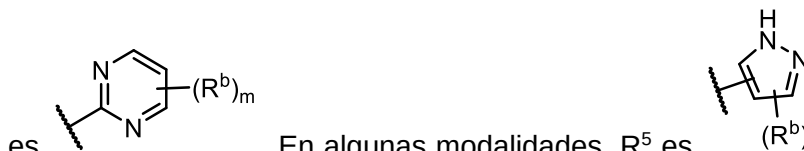


, y R^5 es



. En algunas modalidades, R^5 es

. En algunas modalidades, R^5



es R^5 es

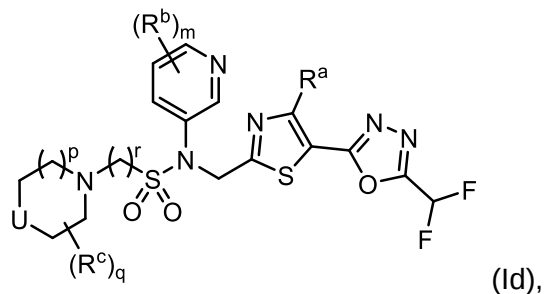
. En algunas modalidades, R^b se

selecciona del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo, Oalquilo, Ohaloalquilo,

alquileo-Ohaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo arilo, heteroarilo, alquilnitrilo, o CN. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, acilo, sulfonilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo. En algunas modalidades, el haloalquilo se selecciona de CF_3 , CF_2CH_3 , CHF_2 , o CH_2F . En algunas modalidades, el alquilo es un $-C_{1-5}$ alquilo. En algunas modalidades, el $-C_{1-5}$ alquilo es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo. En algunas modalidades, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo es opcionalmente sustituido con OH. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, el arilo es un fenilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el Ohaloalquilo se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, o OCH_2F . En algunas modalidades, el Oalquilo es O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-*i*-propilo, O-butilo, u O-*t*-butilo. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_2H$, y ciclopropilo. En algunas modalidades, m es 0, 1, o 2. En algunas modalidades, m es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2.

En algunas modalidades, R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

U es NR^{d} , O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, CH_2 , CHF, o CF_2 ;

R^{a} es H, Me o F;

R^{b} es cada uno independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, -

5 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{e}})(\text{R}^{\text{e}}')$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{\text{e}}$, cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo;

R^{c} es cada uno independientemente F, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, -
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{e}})(\text{R}^{\text{e}}')$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{\text{e}}$, heteroarilo, o heterociclilo, y/o dos grupos R^{c} tomados junto
 con los átomos de carbono a los que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo puenteado o fusionado,
 un heterociclilo de 4 a 7 miembros puenteado o fusionado; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros,
 10 cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

R^{d} es H, alquilo, acilo, sulfonilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R^{e} y R^{e}' son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo,
 heteroarilo, $-\text{CH}_2\text{cicloalquilo}$, $-\text{CH}_2\text{heterociclilo}$, $-\text{CH}_2\text{arilo}$, o $-\text{CH}_2\text{heteroarilo}$;

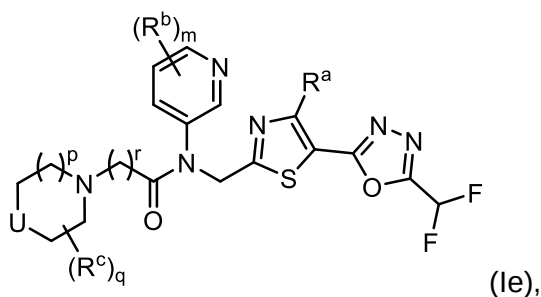
m es 0, 1, 2, o 3;

15 p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

r es 1, 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ie),
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

U es NR^{d} , O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, CH_2 , CHF, o CF_2 ;

R^a es H, Me o F;

R^b es cada uno independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^e)$, sulfonilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo;

R^c es cada uno independientemente F, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^e)$, $-S(O_2)R^e$, heteroarilo, o heterociclilo, y/o dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo puenteado o fusionado, un heterociclilo de 4 a 6 miembros puenteado o fusionado; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

R^d es H, alquilo, acilo, sulfonilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R^e y $R^{e'}$ son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-CH_2$ cicloalquilo, $-CH_2$ heterociclilo, $-CH_2$ arilo, o $-CH_2$ heteroarilo;

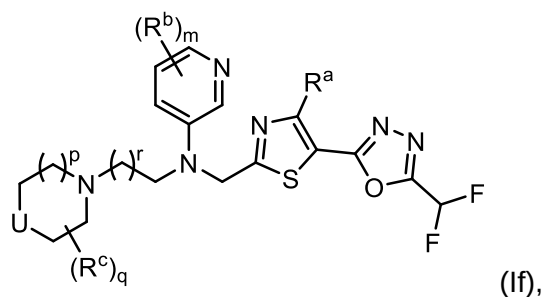
m es 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

r es 1, 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (If), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

U es NR^d , O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, CH_2 , CHF, o CF_2 ;

R^a es H, Me o F;

R^b es cada uno independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^e)$, sulfonilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo;

R^c es cada uno independientemente F, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^e)$, $-S(O_2)R^e$, heteroarilo, o heterociclilo, y/o dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo puenteado o fusionado, un heterociclilo de 4 a 7 miembros puenteado o fusionado; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

R^d es H, alquilo, acilo, sulfonilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R^e y R^e son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-CH_2$ cicloalquilo, $-CH_2$ heterociclilo, $-CH_2$ arilo, o $-CH_2$ heteroarilo;

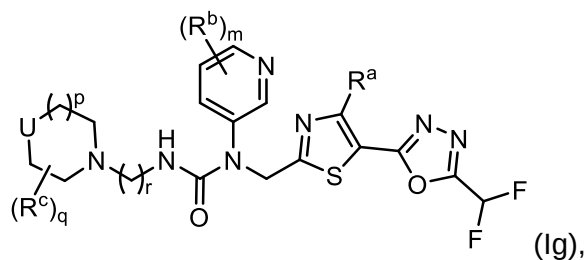
m es 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

r es 1, 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ig), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

U es NR^d , O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, CH_2 , CHF, o CF_2 ;

R^a es H, Me o F;

R^b es cada uno independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^e)$, sulfonilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo;

R^c es cada uno independientemente F, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^e)$, $-S(O_2)R^e$, heteroarilo, o heterociclilo, y/o dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo puenteado o fusionado, un heterociclilo de 4 a 7 miembros puenteado o fusionado, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros,

5 cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

R^d es H, alquilo, acilo, sulfonilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R^e y R^e' son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-CH_2$ cicloalquilo, $-CH_2$ heterociclilo, $-CH_2$ arilo, o $-CH_2$ heteroarilo;

m es 0, 1, 2, o 3;

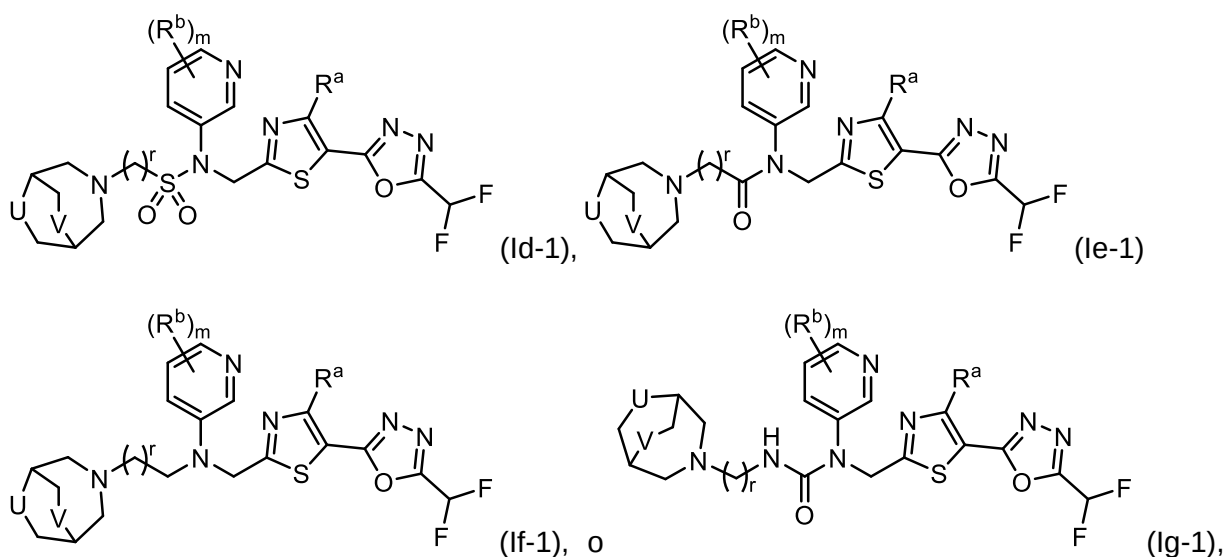
10 p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

r es 1, 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Id-1), (Ie-1), (If-1), o (Ig-1) o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de este:

15

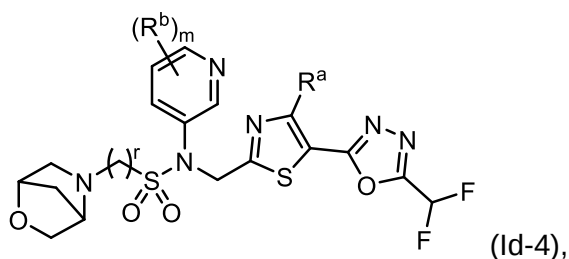
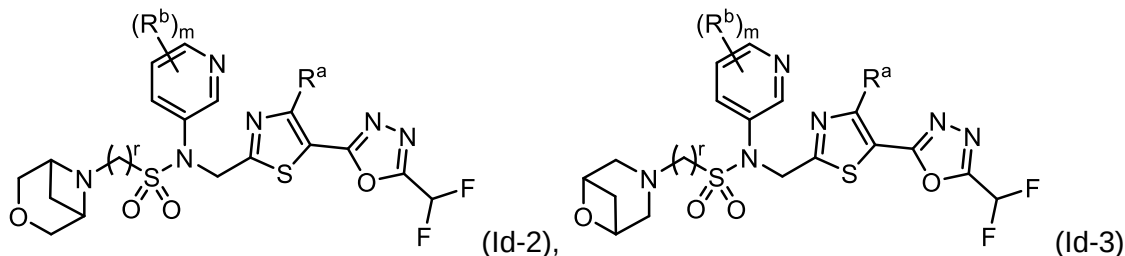


en donde:

U, R^a , R^b , m, y r son como se definieron anteriormente en las Fórmulas (Id), (Ie), (If), y (Ig); y

V es O o NR^d.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Id-2), (Id-3), (Id-4) o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de este:



en donde:

U, R^a, R^b, m, y r son como se definieron anteriormente en las Fórmulas (Id), (Ie), (If), y (Ig); y

V es O o NR^d.

- 10 En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig) y (Id-1)-(Ig-1), U es NR^d, O, o S y V es O. En algunas modalidades, U es N, O, o S y V es NR^d. En algunas modalidades, U es NR^d y V es NR^d. En algunas modalidades, U es O y V es NR^d. En algunas modalidades, U es S y V es NR^d. En algunas modalidades, U es NR^d y V es O. En algunas modalidades, U es O y V es O. En algunas modalidades, U es S y V es O.
- 15 En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig) e (Id-1)-(Ig-1), U es O, S, S(O)₂, CH₂, o NR^d. En algunas modalidades, U es O, S, CH₂, o NR^d. En algunas modalidades, U es O, S, o NR^d. En algunas modalidades, U es O o CH₂. En algunas modalidades, U es O. En algunas modalidades, U es S. En algunas modalidades, U es NR^d. En algunas modalidades, U es S(O)₂.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig) e (Id-1)-(Ig-1), R^a es H. En algunas modalidades, R^a es F. En algunas modalidades, R^a es Me.

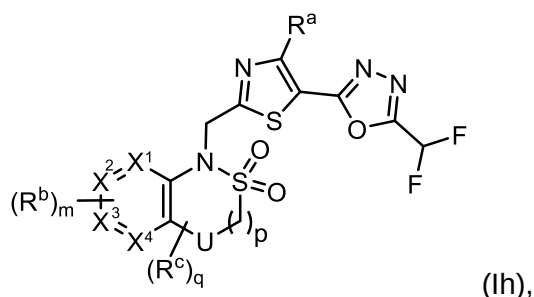
En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig) e (Id-1)-(Ig-1), R^b es halo, alquilo, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, o nitrilo. En algunas modalidades, R^b es halo, alquilo, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, o nitrilo. En algunas modalidades, el haloalquilo se selecciona de CF_3 , CF_2CH_3 , CHF_2 , o CH_2F . En algunas modalidades, el alquilo es un $-C_{1-5}$ alquilo. En algunas modalidades, el $-C_{1-5}$ alquilo es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el haloalcoxi se selecciona de OCF_3 , $OCHF_2$, o OCH_2F . En algunas modalidades, el Oalcoxi es O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-*i*-propilo, O-butilo, u O-*t*-butilo. En algunas modalidades, R^b es $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^e)$.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig), R^c es F, C_{1-5} alquilo, haloalquilo, C_{1-5} alcoxi, haloalcoxi, acilo, sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o C_{3-6} heterociclilo. En algunas modalidades, R^c es $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)N(R^e)(R^e)$. En algunas modalidades, dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo puenteado o fusionado, un heterociclilo de 5 o 6 miembros puenteado o fusionado, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo puenteado o fusionado opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros puenteado o fusionado opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un puente de alcoxi o aminoalquilo. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es uno o más R^b , como se definió

- anteriormente. En algunas modalidades, el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en F, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ alcoxi, CF₃, CF₂H, CFH₂, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)N(R^e)(R^{e'}), y -SO₂R^e. En algunas modalidades, el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en F, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ alcoxi, CF₃, CF₂H, CFH₂, -OCF₃, -OCF₂H, y -OCFH₂. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es F o C₁₋₅ alquilo. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es F. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es C₁₋₅ alquilo. En algunas modalidades, el C₁₋₅ alquilo es metilo. En algunas modalidades, el C₁₋₅ alquilo es etilo. En algunas modalidades, el C₁₋₅ alquilo es propilo. En algunas modalidades, el C₁₋₅ alquilo es isopropilo.
- 10 En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig) y (Id-1)-(Ig-1), R^e y R^{e'} son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, o -CH₂cicloalquilo. En algunas modalidades, el alquilo es un -C₁₋₅alquilo. En algunas modalidades, el -C₁₋₅alquilo es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C₃₋₆ cicloalquilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^e y R^{e'} son H.
- 15 En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig) y (Id-1)-(Ig-1), m es 0, 1, o 2. En algunas modalidades, m es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2.
- En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig), p es 0, 1, o 2. En algunas modalidades, p es 0 o 1. En algunas modalidades, p es 1 o 2. En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.
- 20 En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig) y (Id-1)-(Ig-1), r es 1, 2, o 3. En algunas modalidades, r es 1 o 2. En algunas modalidades, r es 2 o 3. En algunas modalidades, r es 1. En algunas modalidades, r es 2. En algunas modalidades, r es 3. En algunas modalidades, r es 4.
- En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig), q es 0 o 1. En algunas modalidades, q es 0.
- 25 En algunas modalidades, q es 1. En algunas modalidades, q es 2.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Id)-(Ig), r es 1 y p es 1. En algunas modalidades, r es 2 y p es 1. En algunas modalidades, r es 3 y p es 1.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ih),
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

U es NR^d , O, S, S(O) , S(O)_2 , CH_2 , CHF, o CF_2 ;

X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es cada uno independientemente CH o N;

10 R^a es H, Me o F;

R^b es cada uno independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-\text{C(O)}\text{R}^e$, $-\text{C(O)}\text{OR}^e$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^e)(\text{R}^e)$, $-\text{SO}_2\text{R}^e$, cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo;

R^c es cada uno independientemente F, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi, y/o dos grupos R^c tomados junto con los átomos a los que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo

15 opcionalmente sustituido;

R^d es H, alquilo, acilo, sulfonilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

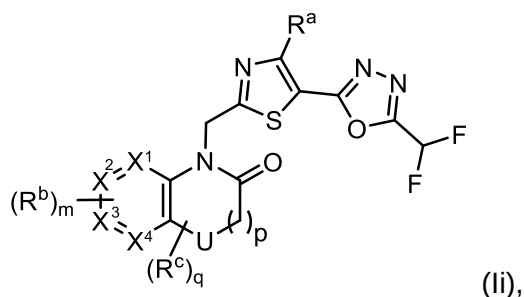
R^e y R^e son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{CH}_2\text{cicloalquilo}$, $-\text{CH}_2\text{heterociclilo}$, $-\text{CH}_2\text{arilo}$, o $-\text{CH}_2\text{heteroarilo}$;

m es 0, 1, 2, o 3;

20 p es 0, 1, 2, o 3; y

q es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ii), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

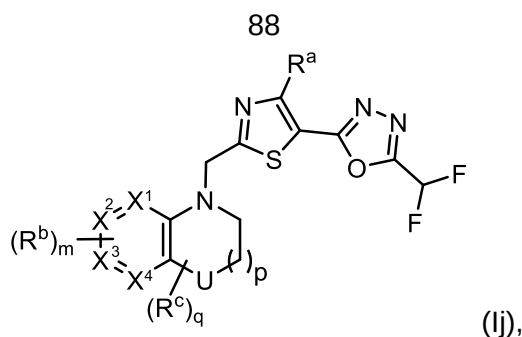


en donde:

- 5 U es NR^d , O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, CH_2 , CHF, o CF_2 ;
- X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es cada uno independientemente CH o N;
- R^a es H, Me o F;
- R^b es cada uno independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^e)$, $-\text{SO}_2\text{R}^e$, cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo;
- 10 R^c es cada uno independientemente F, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi, y/o dos grupos R^c tomados junto con los átomos a los que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido;
- R^d es H, alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, sulfonilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;
- R^e y R^e son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo,
- 15 heteroarilo, $-\text{CH}_2$ cicloalquilo, $-\text{CH}_2$ heterociclilo, $-\text{CH}_2$ arilo, o $-\text{CH}_2$ heteroarilo;
- m es 0, 1, 2, o 3;
- p es 0, 1, 2, o 3; y
- q es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ij), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

20



en donde:

U es NR^d , O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, CH_2 , CHF, o CF_2 ;

X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es cada uno independientemente CH o N;

5 R^a es H, Me o F;

R^b es cada uno independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^e)$, $-\text{SO}_2\text{R}^e$, cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo;

R^c es cada uno independientemente F, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o haloalcoxi, y/o dos grupos R^c tomados junto con los átomos a los que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo

10 opcionalmente sustituido;

R^d es H, alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, sulfonilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R^e y R^e son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{CH}_2\text{cicloalquilo}$, $-\text{CH}_2\text{heterociclilo}$, $-\text{CH}_2\text{arilo}$, o $-\text{CH}_2\text{heteroarilo}$;

m es 0, 1, 2, o 3;

15 p es 0, 1, 2, o 3; y

q es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ih)-(Ij), NR^d , O, S, $\text{S}(\text{O})_2$, o CH_2 . En algunas modalidades, U es NR^d , O, S, o CH_2 . En algunas modalidades, U es O o CH_2 . En algunas modalidades, U es O. En algunas modalidades, U es CH_2 . En algunas modalidades, U es S. En algunas modalidades, U es $\text{S}(\text{O})_2$. En algunas modalidades, U es NR^d .

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ih)-(Ij), cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, uno de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es N. En algunas modalidades, dos de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son

N. En algunas modalidades, X^1 es N y cada uno de X^2 , X^3 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, X^2 es N y cada uno de X^1 , X^3 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, X^3 es N y cada uno de X^1 , X^2 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, X^4 es N y cada uno de X^1 , X^2 , y X^3 es CH.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ih)-(Ij), U es CH_2 y uno de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es N. En algunas modalidades, U es CH_2 , X^1 es N y cada uno de X^2 , X^3 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, U es CH_2 , X^2 es N y cada uno de X^1 , X^3 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, U es CH_2 , X^3 es N y cada uno de X^1 , X^2 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, U es CH_2 , X^4 es N y cada uno de X^1 , X^2 , y X^3 es CH. En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1.

10 En algunas modalidades de las Fórmulas (Ih)-(Ij), U es O y uno de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es N. En algunas modalidades, U es O, X^1 es N y cada uno de X^2 , X^3 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, U es O, X^2 es N y cada uno de X^1 , X^3 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, U es O, X^3 es N y cada uno de X^1 , X^2 , y X^4 es CH. En algunas modalidades, U es O, X^4 es N y cada uno de X^1 , X^2 , y X^3 es CH.

15 En algunas modalidades de las Fórmulas (Ih)-(Ij), R^a es H. En algunas modalidades, R^a es F. En algunas modalidades, R^a es Me.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ih)-(Ij), R^b es halo, alquilo, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, o nitrilo. En algunas modalidades, R^b es halo, alquilo, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, o nitrilo. En algunas modalidades, el haloalquilo se selecciona de CF_3 , CF_2CH_3 , CHF_2 , o CH_2F . En algunas modalidades, el alquilo es un $-\text{C}_{1-5}$ alquilo. En algunas modalidades, el $-\text{C}_{1-5}$ alquilo es metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, o *t*-butilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, el heteroarilo es heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 4 a 7 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunas modalidades, el haloalcoxi se

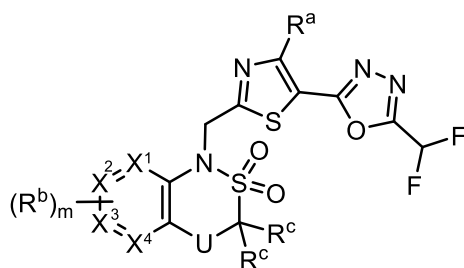
selecciona de OCF_3 , OCHF_2 , o OCH_2F . En algunas modalidades, el Oalcoxi es O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-*i*-propilo, O-butilo, u O-*t*-butilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ih)-(Ij), R^c es F, C_{1-5} alquilo, haloalquilo, C_{1-5} alcoxi, haloalcoxi, acilo, sulfonilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o C_{3-6} heterociclilo. En algunas modalidades, R^c es F, C_{1-5} alquilo, haloalquilo, C_{1-5} alcoxi, o haloalcoxi. En algunas modalidades, R^c es F o C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, R^c es F o metilo. En algunas modalidades, R^c es F. En algunas modalidades, R^c es metilo. En algunas modalidades, los dos grupos R^c se unen al mismo átomo de carbono, lo que también puede denominarse sustitución germinal. En algunas modalidades, dos grupos R^c tomados junto con los átomos a los que se unen forman un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, dos grupos R^c tomados junto con los átomos a los que se unen forman un ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es uno o más R^b , como se definió anteriormente. En algunas modalidades, el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en F, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} alcoxi, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^e)$, y $-\text{SO}_2\text{R}^e$. En algunas modalidades, el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en F, C_{1-5} alquilo, C_{1-5} alcoxi, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, y $-\text{OCFH}_2$. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es F o C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es F. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, el C_{1-5} alquilo es metilo. En algunas modalidades, el C_{1-5} alquilo es etilo. En algunas modalidades, el C_{1-5} alquilo es propilo. En algunas modalidades, el C_{1-5} alquilo es isopropilo. En algunas modalidades, dos sustituyentes opcionales se unen al mismo carbono, lo que también puede denominarse sustitución germinal.

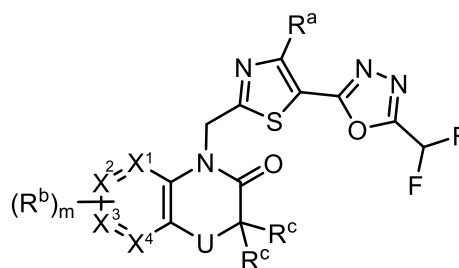
En algunas modalidades de las Fórmulas (Ih)-(Ij), cuando U es NR^d , un R^d y R^c tomados junto con los átomos a los que se unen forman un heterociclilo de 5 a 7 miembros. En algunas modalidades, un R^d y R^c tomados junto con los átomos a los que se unen forman un heterociclilo de 6 miembros.

En algunas modalidades, el heterociclilo comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

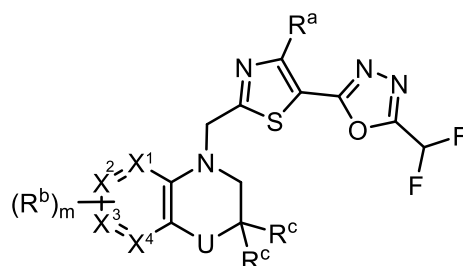
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ih-1), la Fórmula (Ii-1), o la Fórmula (Ij-1):



(Ih-1)



(Ii-1)



(Ij-1)

en donde R^a, R^b, R^c, X¹, X², X³, X⁴, U, y m son como se definieron anteriormente en la Fórmula (Ih), la Fórmula (Ii), y la Fórmula (Ij).

En algunas modalidades de la Fórmula (Ih-1), la Fórmula (Ii-1), y la Fórmula (Ij-1), cada R^c es F.

En algunas modalidades, cada R^c es Me. En algunas modalidades, dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido. En

algunas modalidades, dos grupos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el sustituyente

opcional es F o C₁₋₅ alquilo. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es F. En algunas modalidades, el sustituyente opcional es C₁₋₅ alquilo. En algunas modalidades, el C₁₋₅ alquilo es

metilo. En algunas modalidades, el C₁₋₅ alquilo es etilo. En algunas modalidades, el C₁₋₅ alquilo es propilo. En algunas modalidades, el C₁₋₅ alquilo es isopropilo. En algunas modalidades, dos

sustituyentes opcionales se unen al mismo carbono, lo que también puede denominarse sustitución germinal.

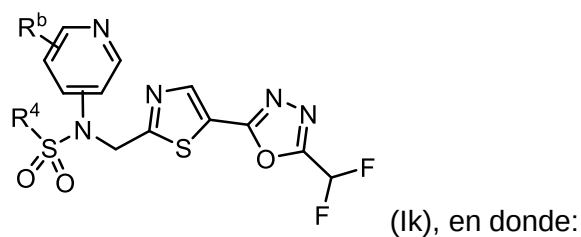
En algunas modalidades, R^d es H, alquilo, o cicloalquilo. En algunas modalidades, R^d es H. En algunas modalidades, R^d es alquilo. En algunas modalidades, R^d es cicloalquilo. En algunas modalidades, el alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, o *t*-butilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En algunas modalidades, *m* es 0, 1, o 2. En algunas modalidades, *m* es 0 o 1. En algunas modalidades, *m* es 0. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas modalidades, *m* es 2.

En algunas modalidades, *p* es 0, 1, o 2. En algunas modalidades, *p* es 0 o 1. En algunas modalidades, *p* es 1 o 2. En algunas modalidades, *p* es 0. En algunas modalidades, *p* es 1. En algunas modalidades, *p* es 2.

En algunas modalidades, *q* es 0 o 1. En algunas modalidades, *q* es 0. En algunas modalidades, *q* es 1. En algunas modalidades, *q* es 2.

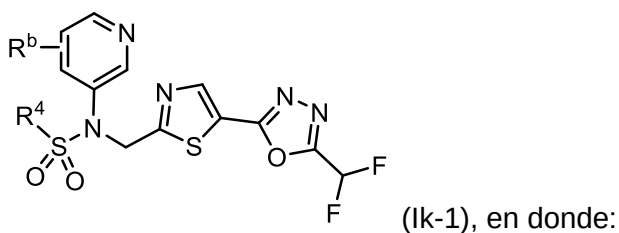
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ik), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



R^b es haloalcoxi; y

R^4 es alquilo.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ik-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

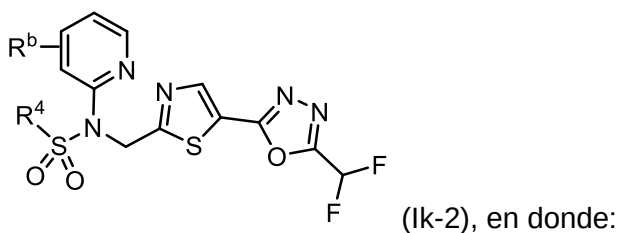


R^b es haloalcoxi; y

R^4 es alquilo.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ik-

5 2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

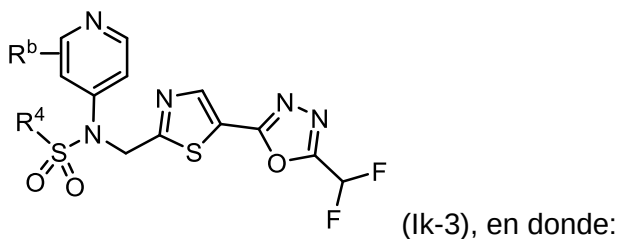


R^b es haloalcoxi; y

R^4 es alquilo.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (Ik-

10 3), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



R^b es haloalcoxi; y

R^4 es alquilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ik)-(Ik-3), R^b es H, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

15 En algunas modalidades, R^b es H, $-\text{OCF}_3$, u $-\text{OCHF}_2$. En algunas modalidades, R^b es H o $-\text{OCH}_2\text{F}$.

En algunas modalidades, R^b es H o $-\text{OCF}_3$. En algunas modalidades, R^b es H o $-\text{OCHF}_2$. En

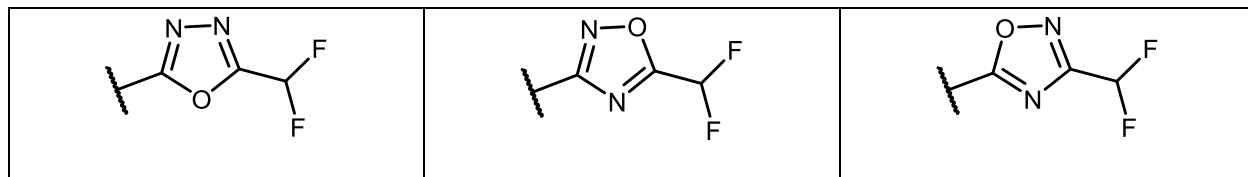
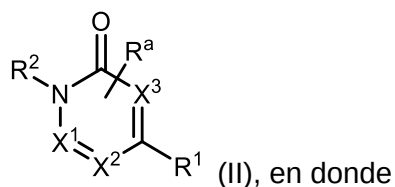
algunas modalidades, R^b es $-\text{OCF}_3$. En algunas modalidades, R^b es $-\text{OCHF}_2$. En algunas modalidades, R^b es $-\text{OCH}_2\text{F}$.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ik)-(Ik-3), R^4 es un C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo, etilo, o propilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo o etilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es etilo. En algunas modalidades, R^4 es propilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ik)-(Ik-3), R^b es H, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$ o $-\text{OCH}_2\text{F}$ y R^4 es un C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, R^b es H o $-\text{OCHF}_2$ y R^4 es un C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, R^b es H o $-\text{OCH}_2\text{F}$ y R^4 es un C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, R^b es H o $-\text{OCF}_3$ y R^4 es un C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, R^b es H o $-\text{OCH}_2\text{F}$ y R^4 es un C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, el C_{1-5} alquilo es metilo, etilo, o propilo. En algunas modalidades, el C_{1-5} alquilo es metilo. En algunas modalidades, el C_{1-5} alquilo es etilo. En algunas modalidades, el C_{1-5} alquilo es propilo.

15 Compuestos de la Fórmula (II)

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



R^a se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C₁₋₃ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, y alcoxi;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo,

- 5 alquilo, haloalquilo, alcoxi, $-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_mN(R^3)$ arilo, $-(CH_2)_mO$ arilo, $-(CH_2)_m(SO_2)$ arilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, $-(CH_2)_mN(R^3)$ heteroarilo, $-(CH_2)_mO$ heteroarilo, $-(CH_2)_m$ cicloalquilo, $-(CH_2)_m$ heterociclilo, $-(CH_2)_m(COOH)$, $-(CH_2)_m(COOR^3)$, $-(CH_2)_m(CONR^3R^4)$, $-(CH_2)_m(NR^3SO_2NR^3R^4)$, y $-(CH_2)_m(SO_2R^3)$, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, en donde m se selecciona de 1, 2, o 3;

- 10 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, y alquilo cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R³ y R⁴ junto con el átomo al que se unen forman un heterociclilo opcionalmente sustituido; y X¹, X² y X³ se seleccionan independientemente de C y N, con la condición de que X¹ y X² no pueden ser ambos N.

- 15 En algunas modalidades de la Fórmula (II), X¹, X² y X³ son C. En algunas modalidades, X¹ es N y X² y X³ son C. En algunas modalidades, X¹ y X³ son C y X² es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^a es H, halo, C_{1-3} alquilo, o haloalquilo. En algunas modalidades, R^a es H. En algunas modalidades, R^a es C_{1-3} alquilo. En algunas modalidades, R^a es haloalquilo. En algunas modalidades, halo es F. En algunas modalidades, el C_{1-3} alquilo alquilo es metilo, etilo o isopropilo. En algunas modalidades, el haloalquilo es CF_3 , CHF_2 , o CH_2F .

- 5 En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^2 es $-(CH_2)_m$ cicloalquilo, $-(CH_2)_m$ heterociclilo, $-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_mN(R^3)$ arilo, $-(CH_2)_mO$ arilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, $-(CH_2)_mN(R^3)$ heteroarilo, o $-(CH_2)_mO$ heteroarilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido, en donde m es 1, 2, o 3.

10 En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^2 es $-(CH_2)_m$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde m es 1, 2, o 3. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es ciclopropilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es ciclobutilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es ciclopentilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es ciclohexilo.

15 En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo o $-(CH_2)_m$ heterociclilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido, en donde m es 1, 2, o 3. En algunas modalidades, el heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidino, tetrahidrofurano, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolina-1,1-dióxido, tetrahidropirano, piperidino, o piperizino, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el heterociclilo es 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, o 9-azabicyclo[3.3.1]nonano.

20 En algunas modalidades, R^2 es $-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_mN(R^3)$ arilo, o $-(CH_2)_mO$ arilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido, en donde m es 1, 2, o 3. En algunas modalidades, el arilo es un fenilo o naftalenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el arilo es fenilo opcionalmente sustituido.

25 En algunas modalidades, R^2 es $-(CH_2)_m$ heteroarilo, $-(CH_2)_mN(R^3)$ arilo, o $-(CH_2)_mO$ arilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido, en donde m es 1, 2, o 3. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido. En algunas

modalidades, heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 5 piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzfuranilo, benztiofenilo, imidazopiridinilo, imidazopirazinilo, y benzimidazolilo. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzoxazolilo, imidazopiridinilo, e imidazopirazinilo. En algunas 10 modalidades, el heteroarilo es quinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, o pirazinilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, CH_3 , $CH_2-C_6H_5$, $CH_2CH_2-C_6H_5$, $CH_2(COOt-Bu)$, $CH_2(COOH)$, $CH_2(CO-N\text{-morfolina})$, y $CH_2(CO-N\text{-pirrolidina})$. En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^2 es opcionalmente sustituido con uno o 15 más átomos de halógenos y/o uno o más grupos C_{1-5} alquilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^2 es C_{1-6} alquilo no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es C_{1-6} alquilo sustituido. En algunas modalidades, el C_{1-6} alquilo sustituido es 2,2-dimetilpropilnitrilo (es decir, $-CH_2C(CH_3)_2-CN$).

En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^2 es $-C(H)(CH_3)-C_6H_5$. En algunas modalidades R^2 es alquilenio-O-alquilo, o alquilenio-O-arilo. En algunas modalidades, R^2 es alquilenio-CN. En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^2 es $-(CH_2)_m$ heteroarilo. En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^2 es $-(CH_2)_m$ arilo. En algunas modalidades, R^2 es $-(CH_2)_m$ cicloalquilo 20 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es $-(CH_2)_m(COOR^3)$. En algunas modalidades, R^2 es $-(CH_2)_m(CONR^3R^4)$. En algunas modalidades, m se selecciona de 1, 2, o 3. En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^2 es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de 25

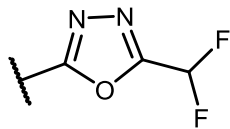
halógenos y/o uno o más grupos C_{1-5} alquilo. En algunas modalidades, R^2 es $-(CH_2)_m$ heterociclilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), los grupos R^2 definidos anteriormente son opcionalmente sustituidos en un carbono o heteroátomo disponible por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halo, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, OC_{1-6} alquilo, Ohaloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo, heteroarilo de 4 a 6 miembros, fenilo, SO_2 alquilo, SO_2 arilo, $C(O)$ alquilo, $C(O)$ arilo, CO_2 alquilo, CO_2 arilo, y CN.

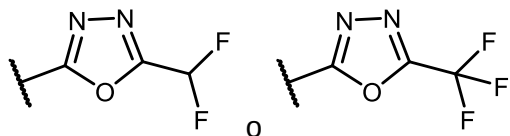
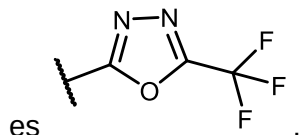
En algunas modalidades de la Fórmula (II), alquilo, arilo, cicloalquilo, o heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos en un carbono disponible por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR^7$, alquilo, fenilo, heteroarilo, CN, $COOR^7$, $C(O)R^7$, SO_2R^7 , y $CONR^7R^8$, en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste en H, alquilo y arilo, en donde el alquilo y el arilo son opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o uno o más grupos alquilo.

En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, m es 3. En algunas modalidades, m es 1 o 2. En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, y alquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, y alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógenos y/o uno o más grupos C_{1-5} alquilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^3 y R^4 junto con el átomo al que se unen forman un heterociclilo. En algunas modalidades el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos C_{1-5} alquilo.



En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^1 es . En algunas modalidades, R^1



En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^1 es o ; X^1 , X^2

y X^3 son C; R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo unido a C, cicloalquilo,

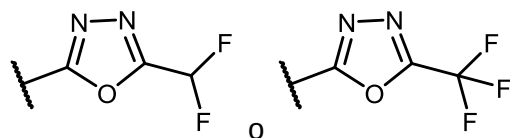
5 heterociclilo unido a C, alquilo, haloalquilo, $-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, $-(CH_2)_m$ cicloalquilo,

$-(CH_2)_m$ heterociclilo, $-(CH_2)_m(COOH)$, $-(CH_2)_m(COOR^3)$, $-(CH_2)_m(CONR^3R^4)$, $-$

$(CH_2)_m(NR^3SO_2NR^3R^4)$, y $-(CH_2)_m(SO_2R^3)$, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

en donde m se selecciona de 1, 2, o 3; y las variables R^a , R^3 y R^4 son como se definieron

anteriormente con respecto a la Fórmula (II).



10 En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^1 es o ; X^1 , X^2

y X^3 son C; R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo unido a C, cicloalquilo,

heterociclilo unido a C, alquilo, haloalquilo, $-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_m(NR^3)$ arilo, $-(CH_2)_m$ Oarilo, $-$

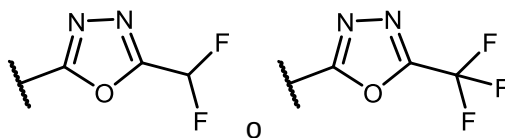
$(CH_2)_m$ heteroarilo, $-(CH_2)_m(NR^3)$ heteroarilo, $-(CH_2)_m$ Oheteroarilo, $-(CH_2)_m$ cicloalquilo, $-$

$(CH_2)_m$ heterociclilo, $-(CH_2)_m(COOH)$, $-(CH_2)_m(COOR^3)$, $-(CH_2)_m(CONR^3R^4)$, $-$

15 $(CH_2)_m(NR^3SO_2NR^3R^4)$, y $-(CH_2)_m(SO_2R^3)$, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

en donde m se selecciona de 1, 2, o 3; y las variables R^a , R^3 y R^4 son como se definieron

anteriormente con respecto a la Fórmula (II).



En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^1 es

o X^1 es

N, X^2 y X^3 son C; R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo unido a C, cicloalquilo, heterociclilo unido a C, alquilo, haloalquilo, $-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_m(NR^3)$ arilo, $-(CH_2)_m$ Oarilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, $-(CH_2)_m(NR^3)$ heteroarilo, $-(CH_2)_m$ Oheteroarilo, $-(CH_2)_m$ cicloalquilo, $-(CH_2)_m$ heterociclilo, $-(CH_2)_m(COOH)$, $-(CH_2)_m(COOR^3)$, $-(CH_2)_m(CONR^3R^4)$, $-(CH_2)_m(NR^3SO_2NR^3R^4)$, y $-(CH_2)_m(SO_2R^3)$, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido; en donde m se selecciona de 1, 2, o 3; y las variables R^a , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula (II).

En algunas modalidades de la Fórmula (II), cada alquilo opcionalmente sustituido es independientemente un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En modalidades adicionales, el C_{1-6} alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc-butilo, amilo, e isoamilo. En modalidades adicionales, el C_{1-6} alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc-butilo, amilo, e isoamilo. En algunas modalidades, el C_{1-6} alquilo es Me o Et.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), cada cicloalquilo opcionalmente sustituido es independientemente un C_{3-12} cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un C_{3-6} cicloalquilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), cada heterociclilo opcionalmente sustituido es independientemente un heterocicloalquilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, cada heterociclilo opcionalmente sustituido es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En modalidades adicionales, el heterocicloalquilo es un

heterociclo de 5 miembros o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, NR⁶, O y SO₂. En algunas modalidades, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₆ alquilo, -COO-alquilo, y C(O)-alquilo. En algunas modalidades, el heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo.

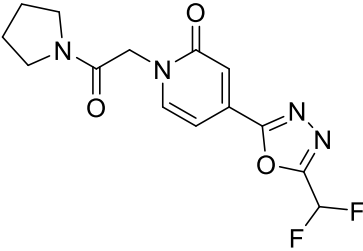
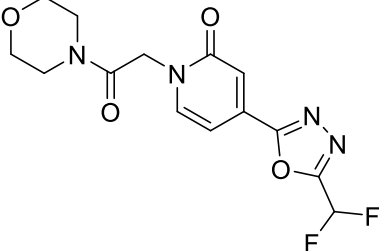
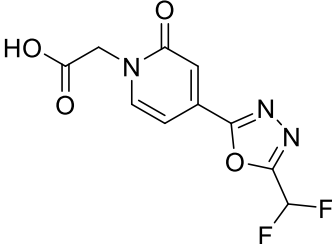
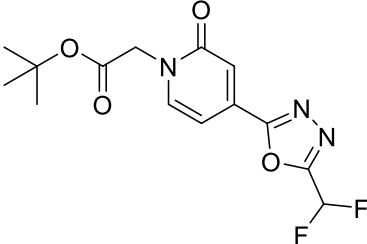
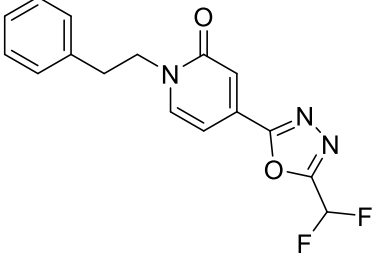
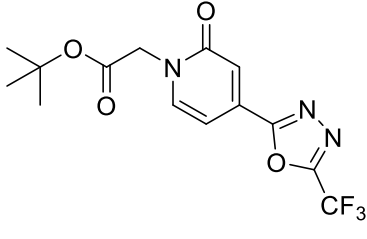
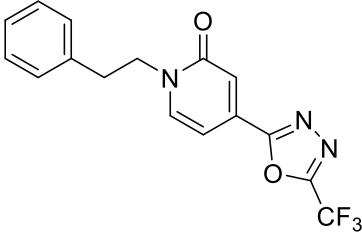
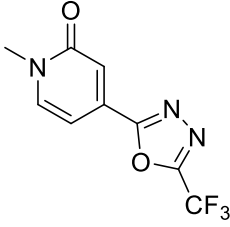
En algunas modalidades de la Fórmula (II), cada arilo opcionalmente sustituido es independientemente un C₆₋₁₂ arilo. En modalidades adicionales, el C₆₋₁₂ arilo es un fenilo opcionalmente sustituido.

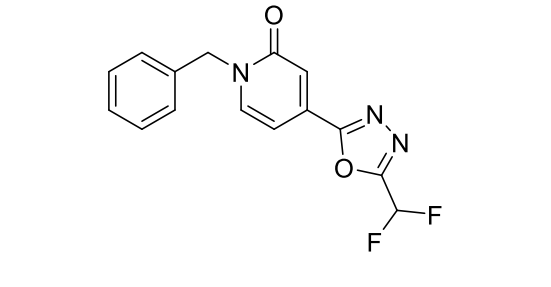
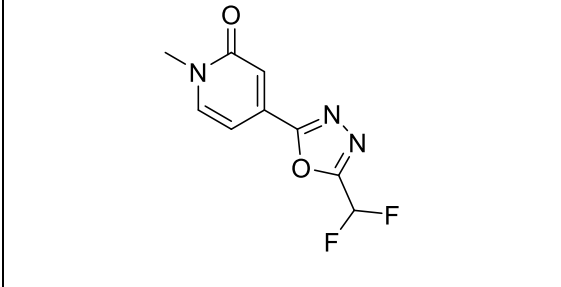
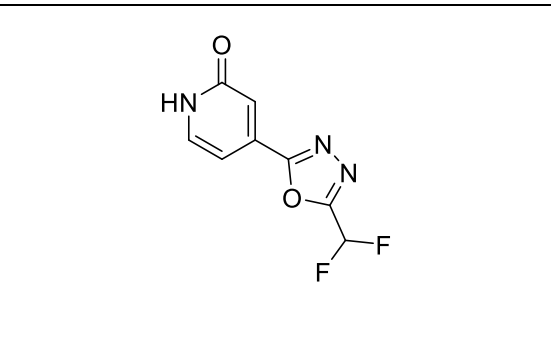
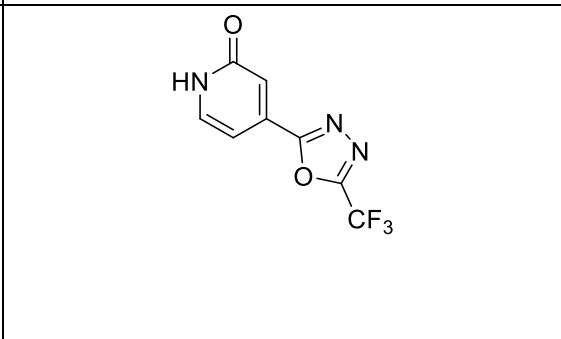
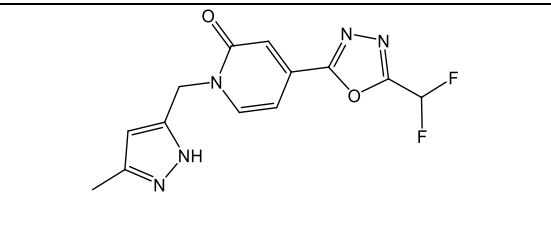
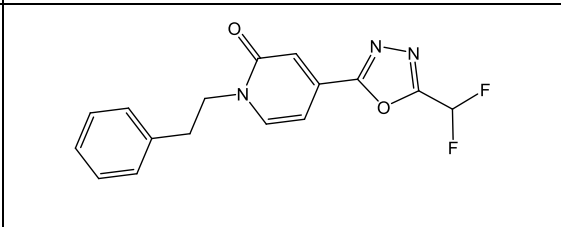
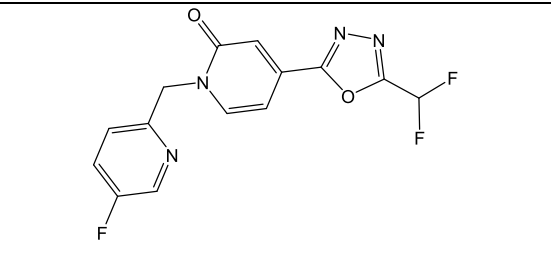
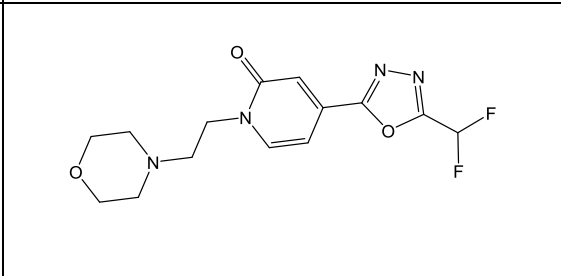
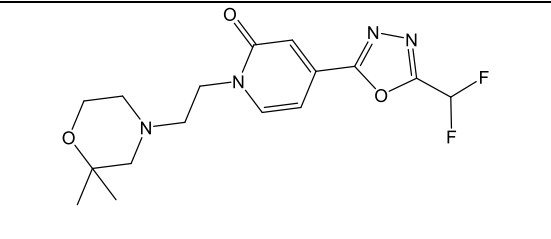
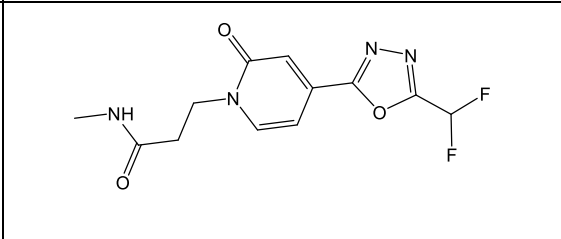
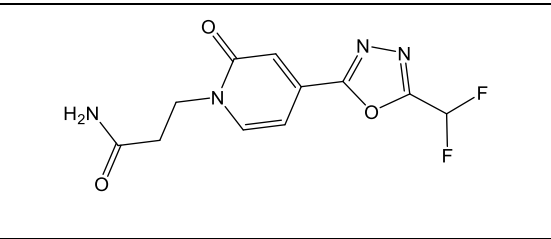
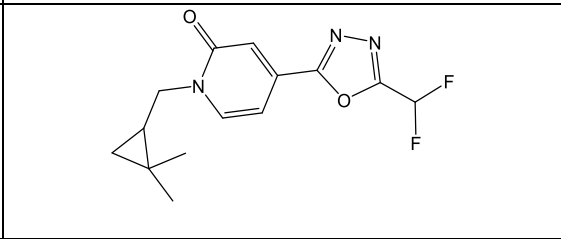
En algunas modalidades de la Fórmula (II), cada heteroarilo opcionalmente sustituido es independientemente un heteroarilo de 5-12 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, cada heteroarilo opcionalmente sustituido es independientemente un heteroarilo de 5-12 miembros que tiene 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, cada heteroarilo opcionalmente sustituido es independientemente un heteroarilo de 5-12 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. En algunas modalidades, cada heteroarilo opcionalmente sustituido es independientemente un heteroarilo de 5-12 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de N, O, y S. En modalidades adicionales, cada heteroarilo opcionalmente sustituido es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros o 6 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de N, O, y S. En modalidades adicionales, cada heteroarilo opcionalmente sustituido es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros o 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N. En algunas modalidades, cada heteroarilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, imidazol, pirazol, tiazol, u oxazol, cada uno

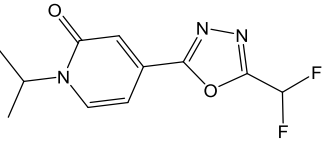
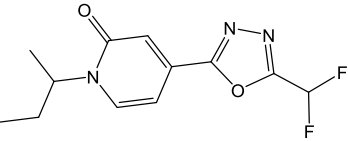
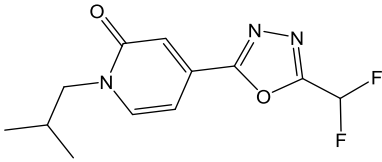
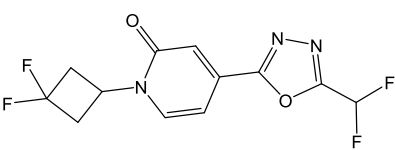
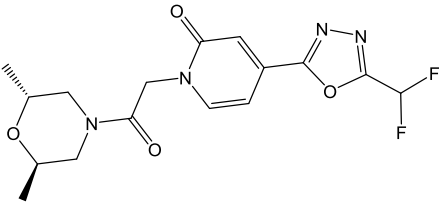
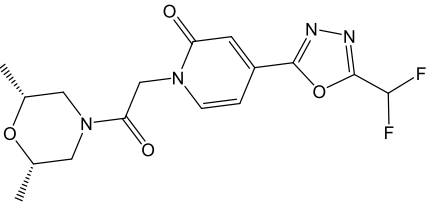
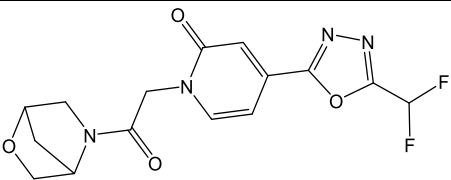
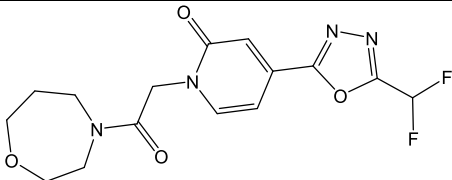
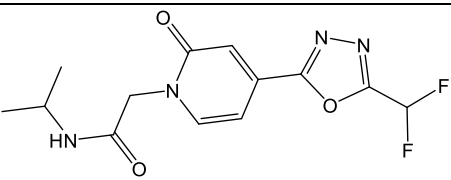
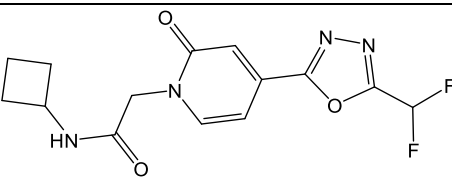
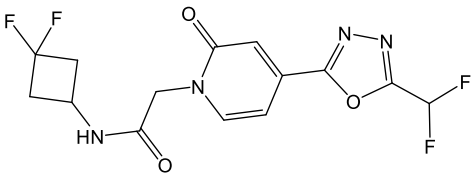
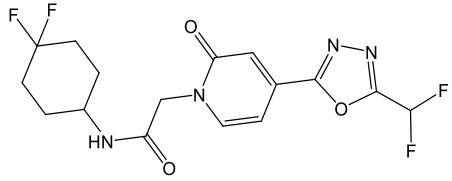
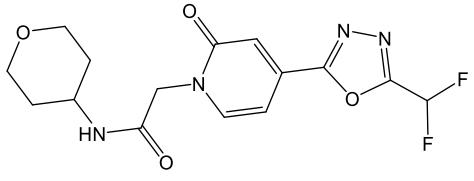
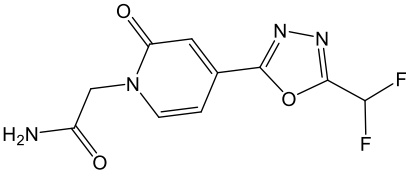
de los cuales es opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el heteroarilo es tetrazol. En algunas modalidades, el heteroarilo es oxadiazol.

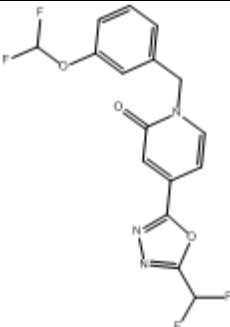
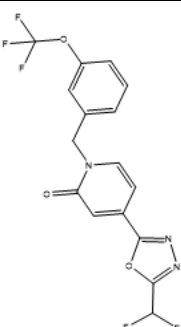
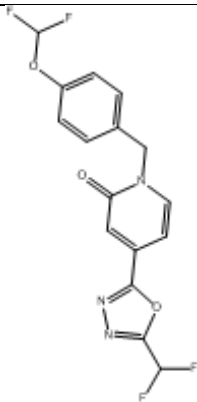
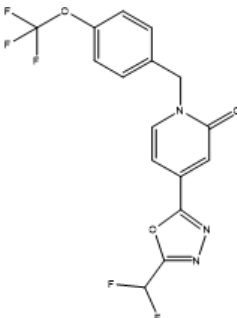
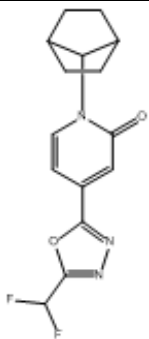
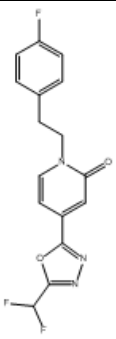
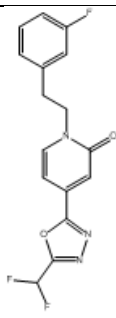
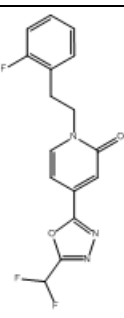
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Tabla 2.

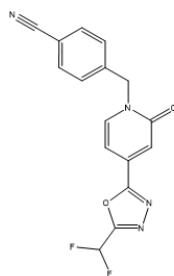
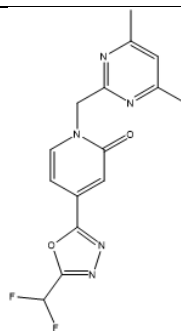
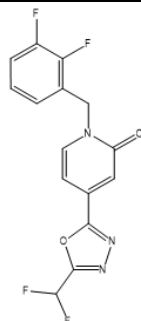
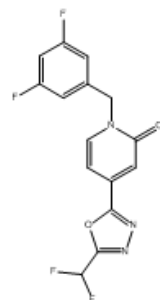
Tabla 2. Compuestos de la Fórmula (II) de la presente descripción.

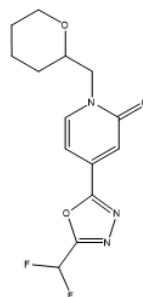
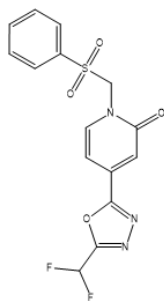
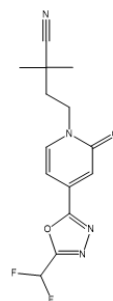
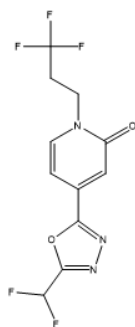
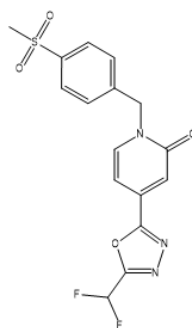
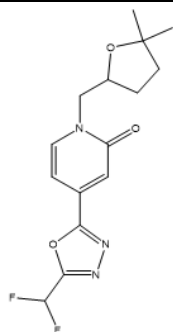
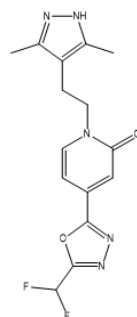
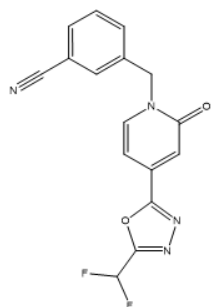
	
	
	
	

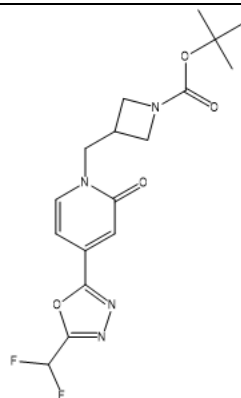
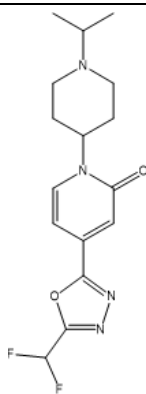
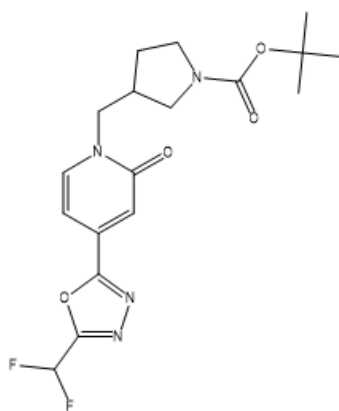
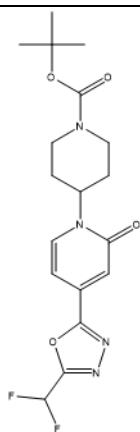
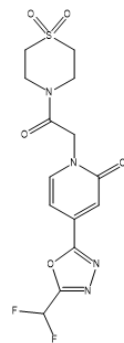
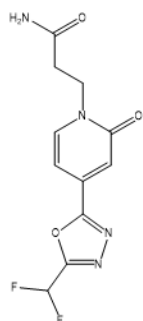
	
	
	
	
	
	

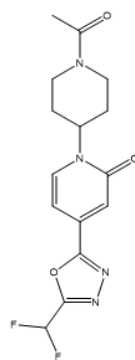
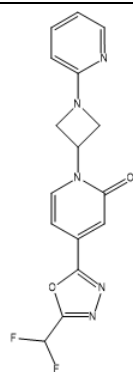
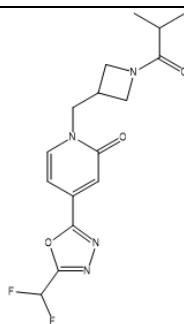
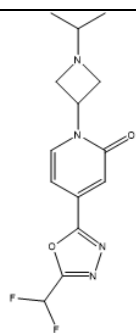
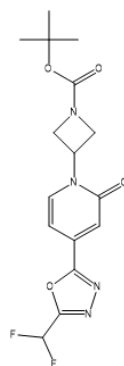
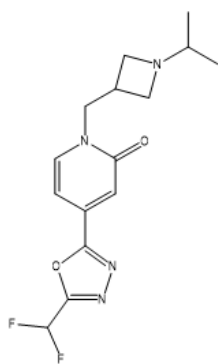
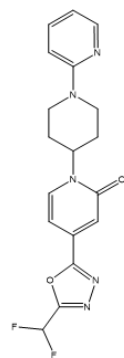
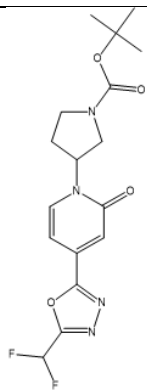
	
	
	
	
	
	
	

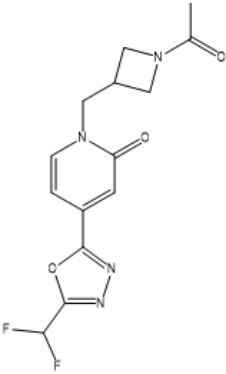
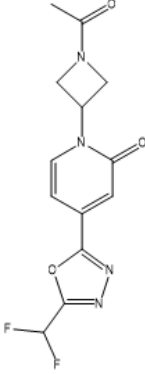
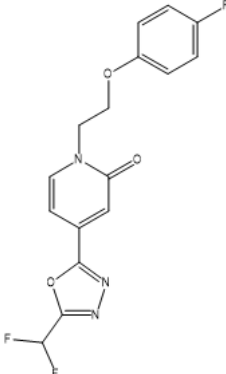
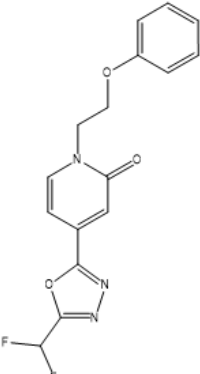
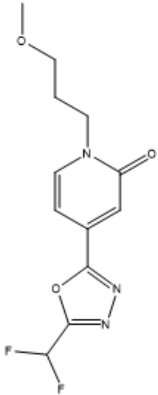
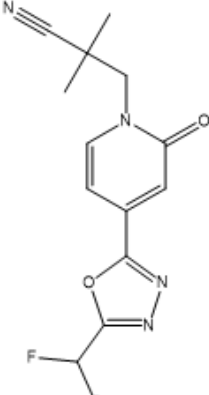
	
	
	
	

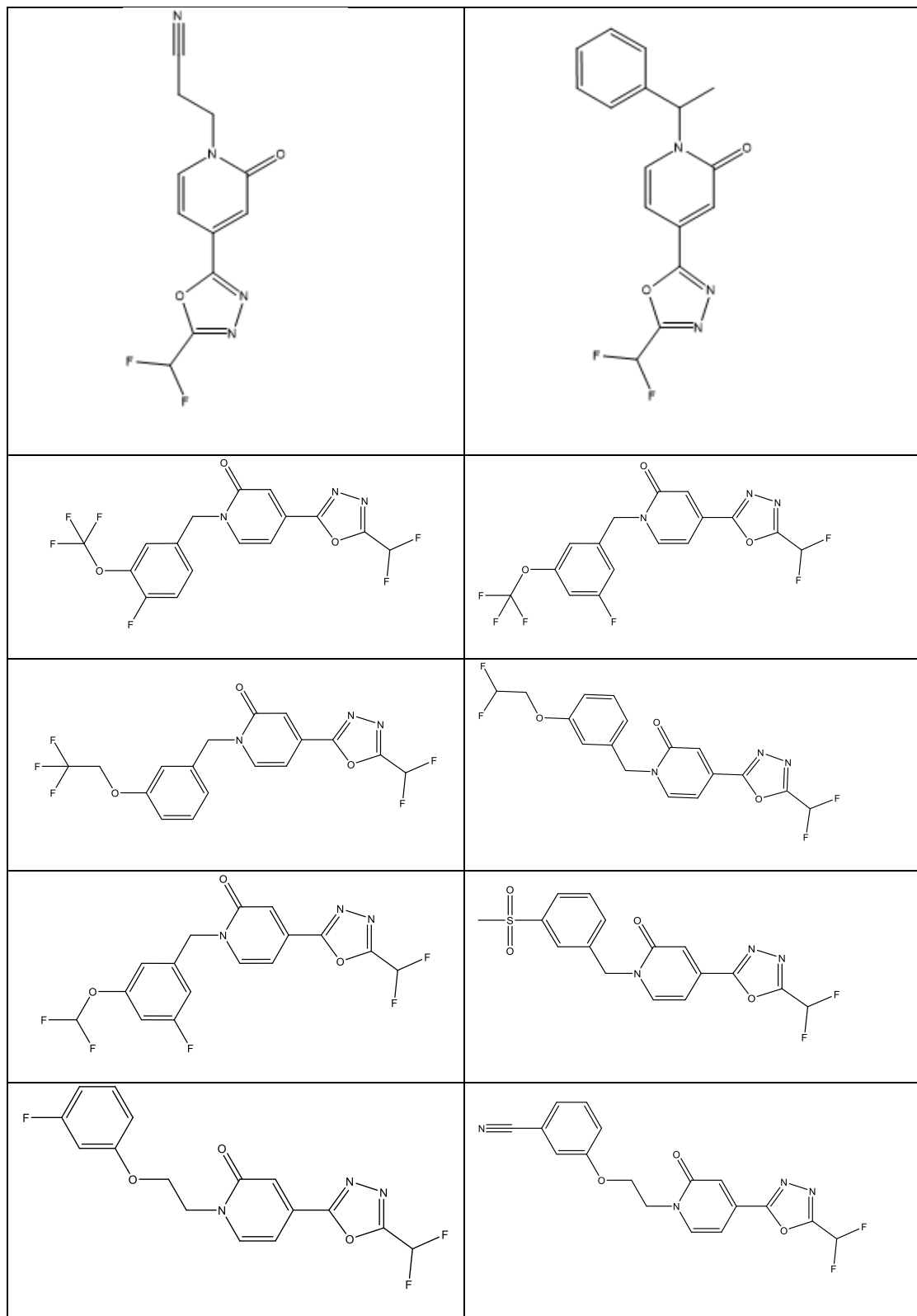


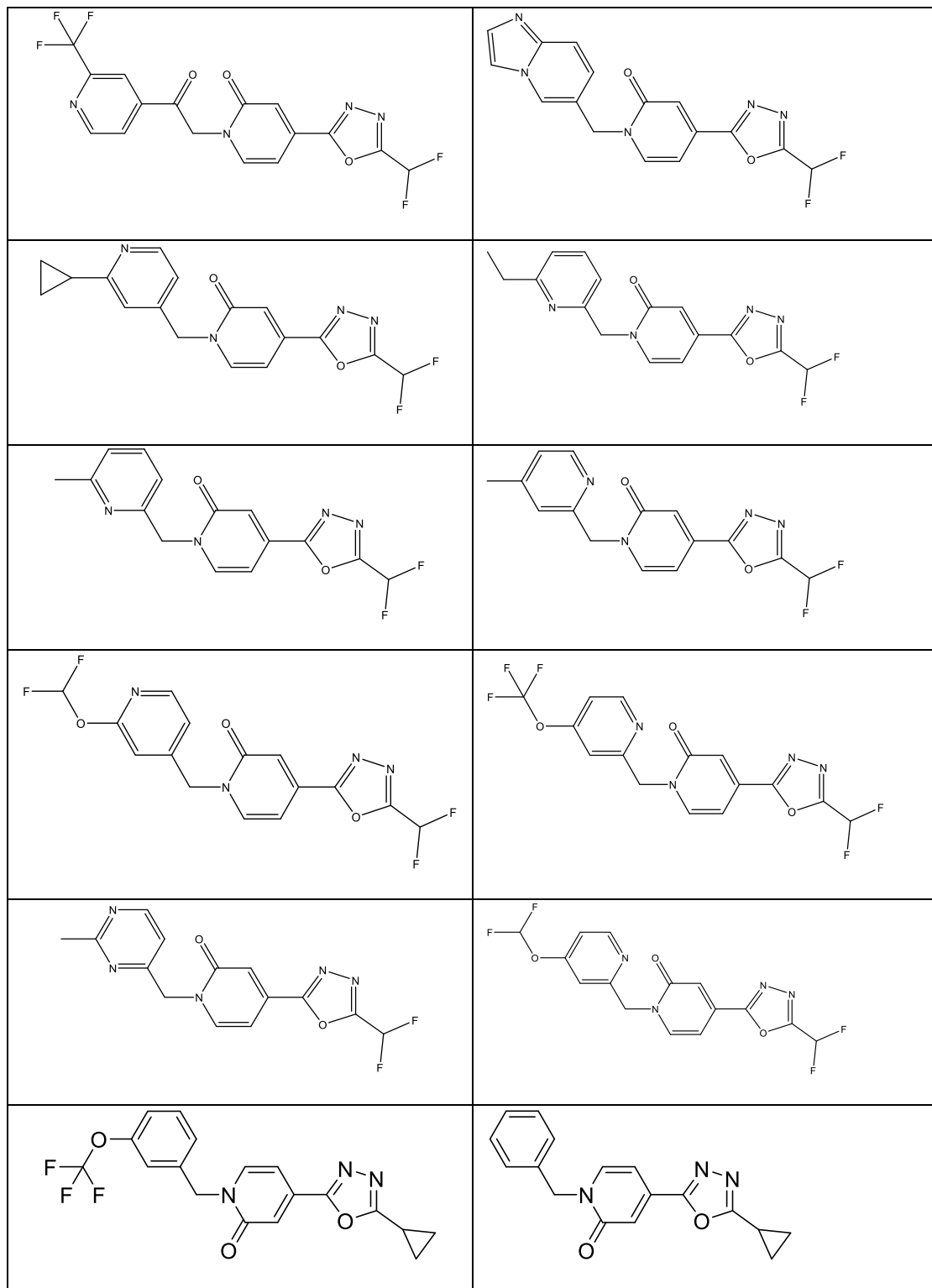


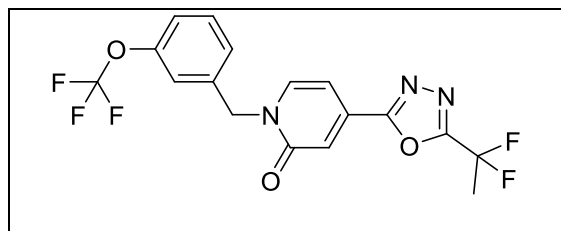
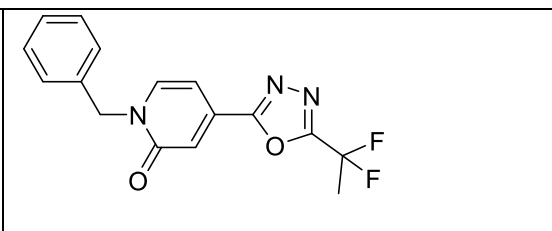
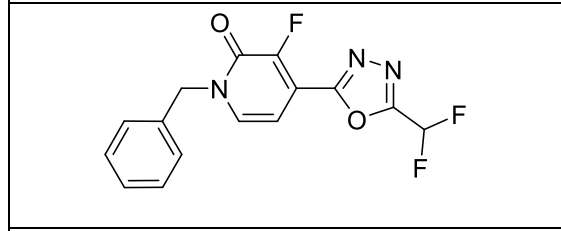
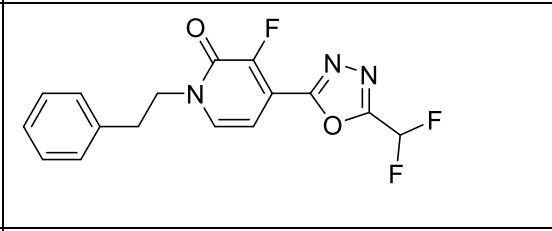
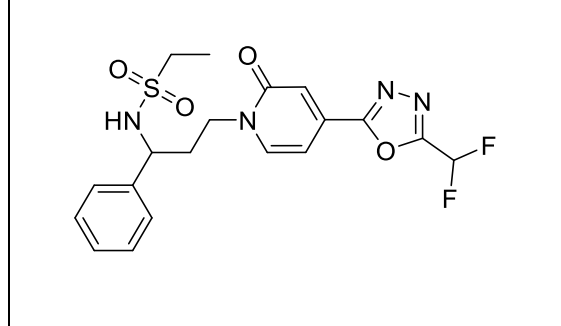
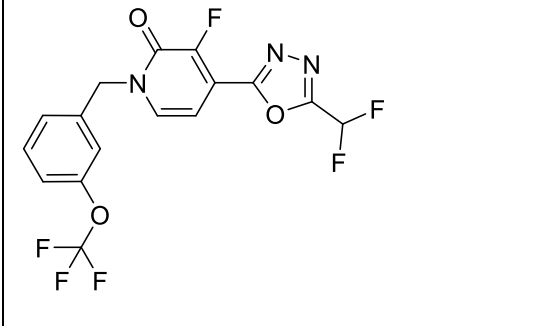
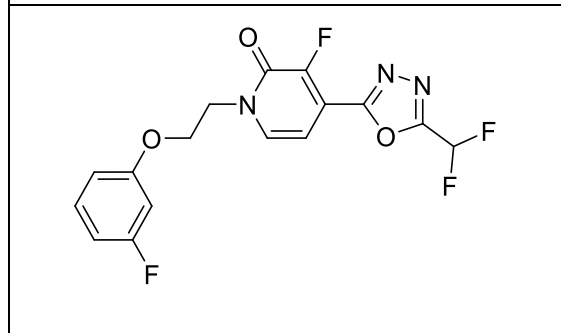
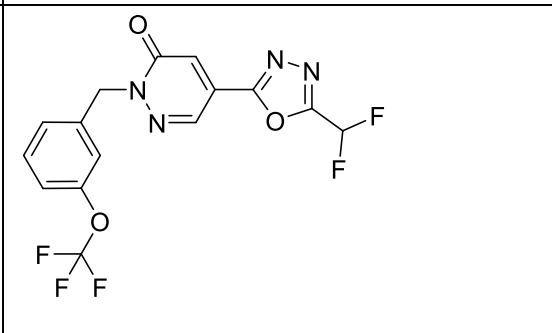
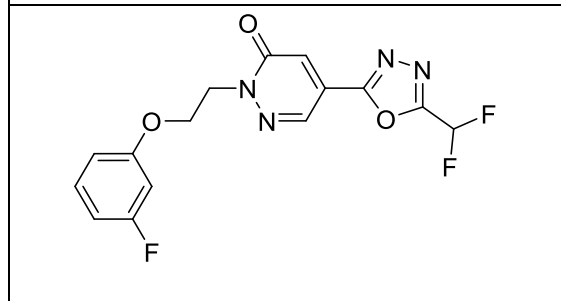
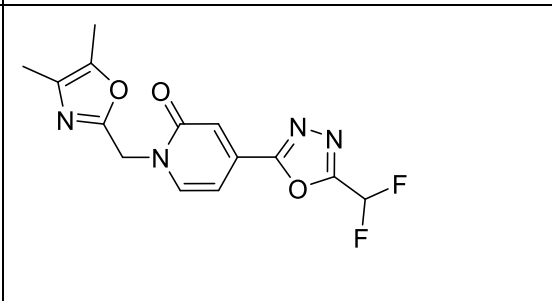
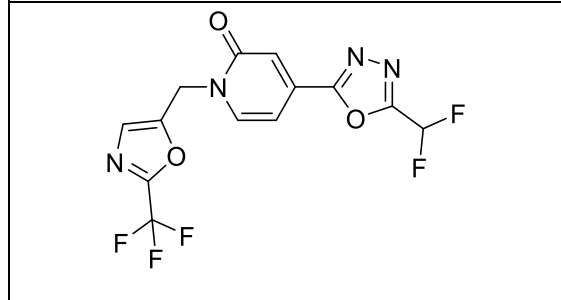
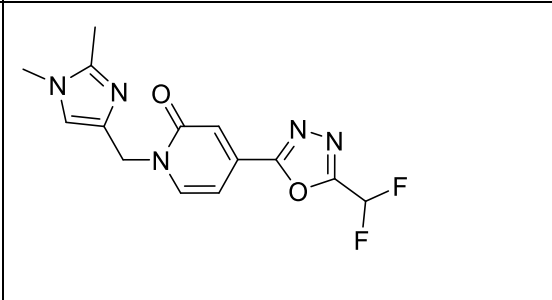


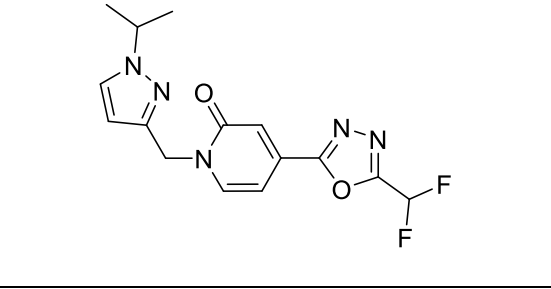
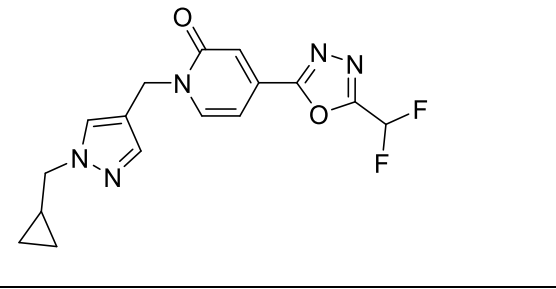
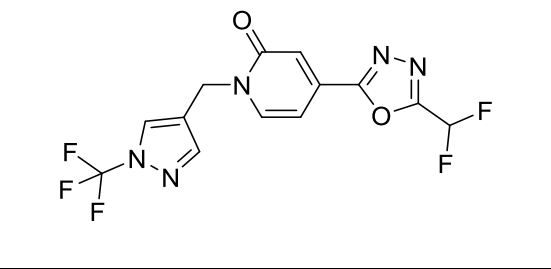
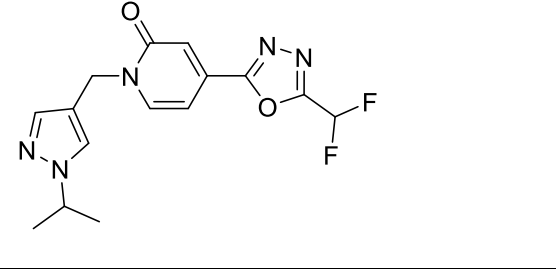
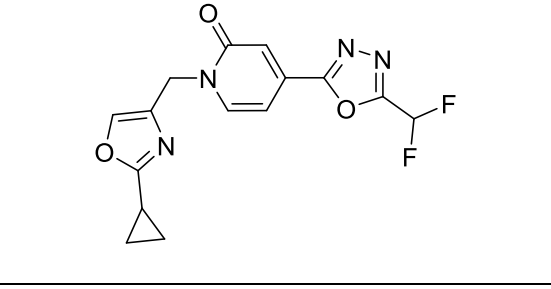
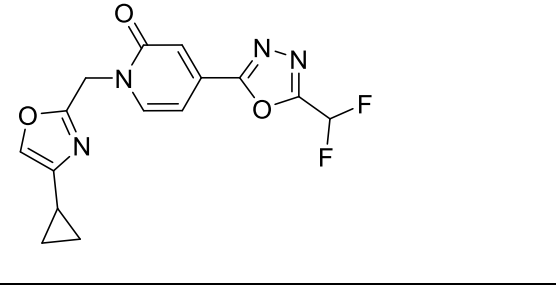
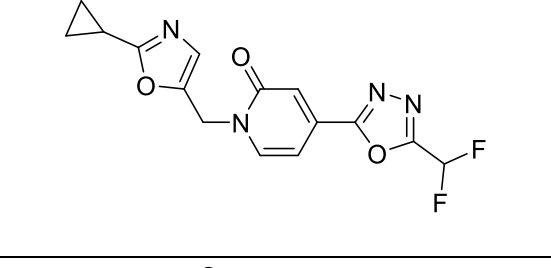
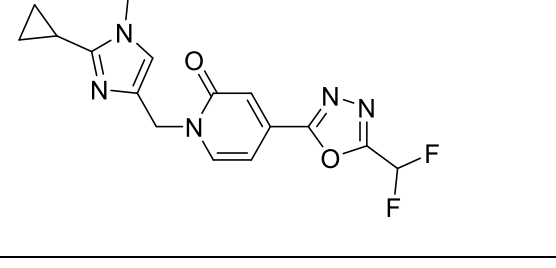
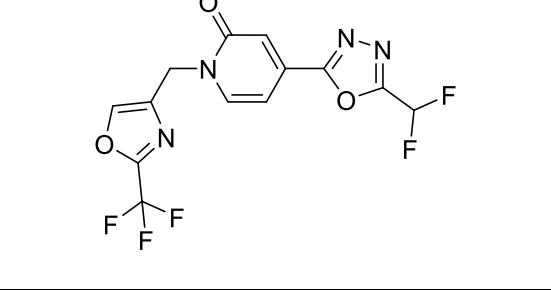
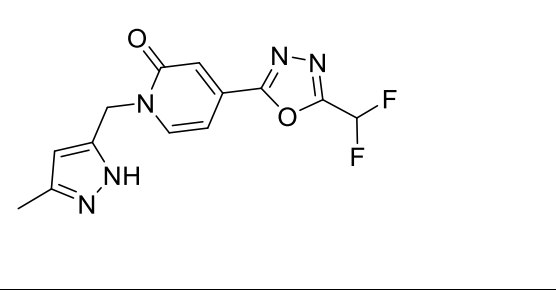
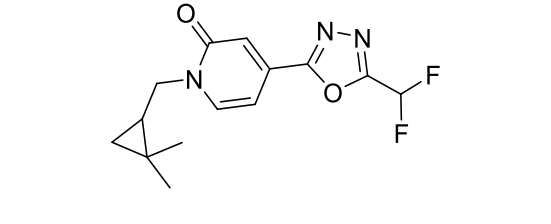
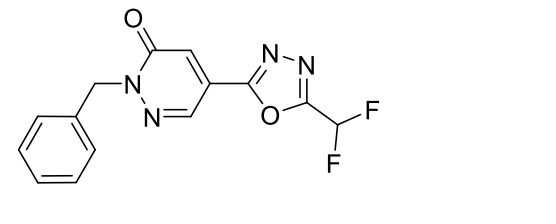


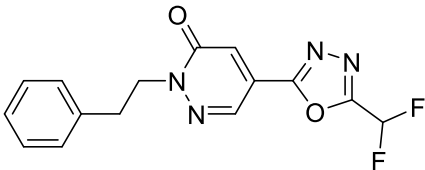
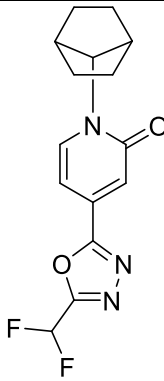
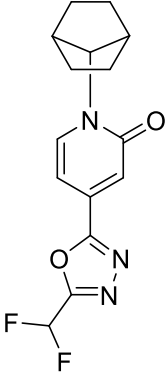
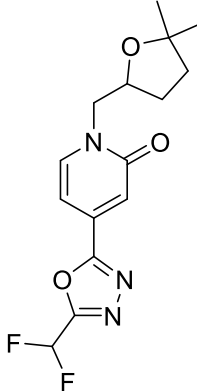
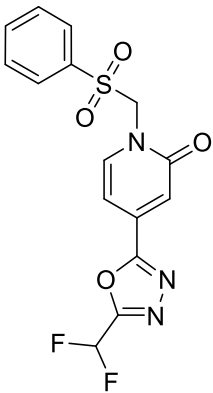
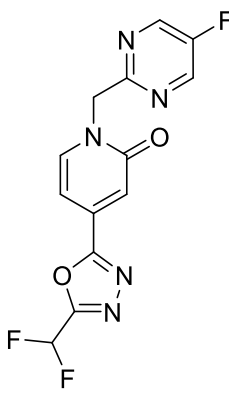
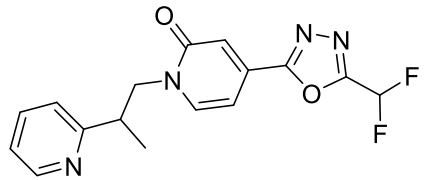
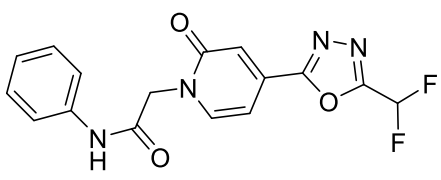
 <chem>CC(=O)N1CC1CN2C=CC(=C2C3=CC(=C(C=C3)OC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7)C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9</chem>	 <chem>CC(=O)N1CC1CN2C=CC(=C2C3=CC(=C(C=C3)OC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7)C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9</chem>
 <chem>CC(=O)N1CC1CN2C=CC(=C2C3=CC(=C(C=C3)OC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7)C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9</chem>	 <chem>CC(=O)N1CC1CN2C=CC(=C2C3=CC(=C(C=C3)OC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7)C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9</chem>
 <chem>CC(=O)N1CC1CN2C=CC(=C2C3=CC(=C(C=C3)OC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7)C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9</chem>	 <chem>CC(=O)N1CC1CN2C=CC(=C2C3=CC(=C(C=C3)OC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7)C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9</chem>

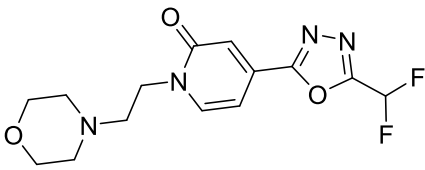
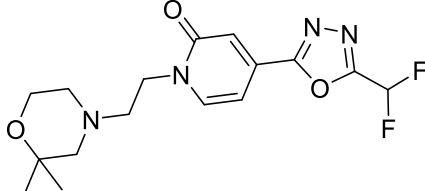
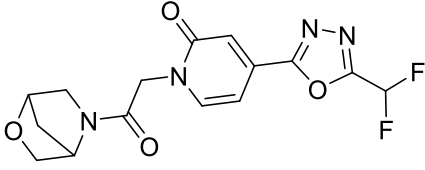
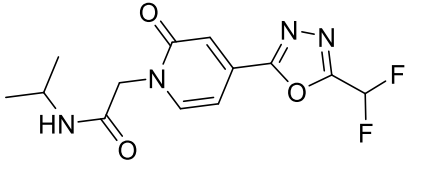
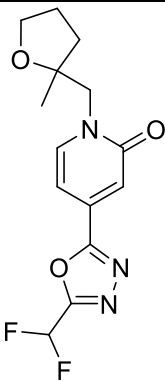
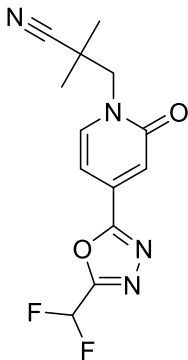
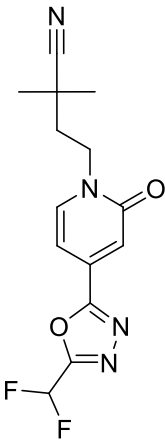
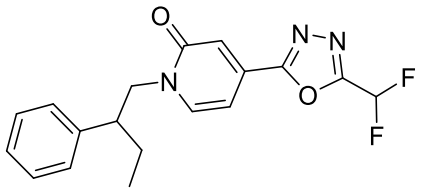
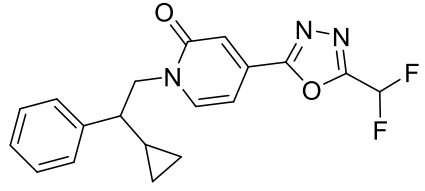
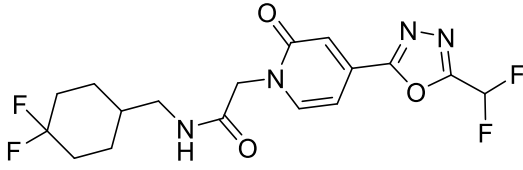


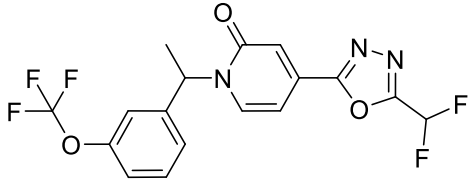
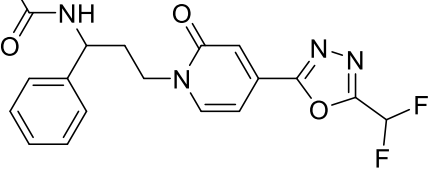
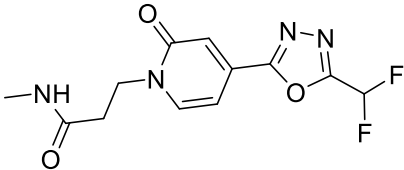
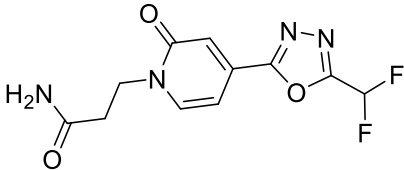
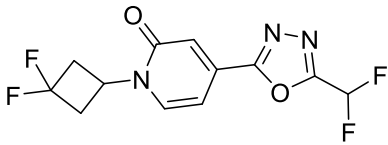
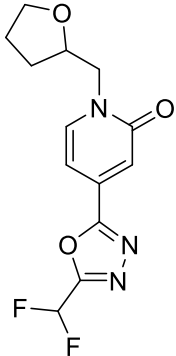
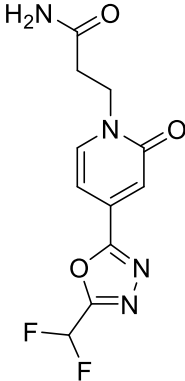
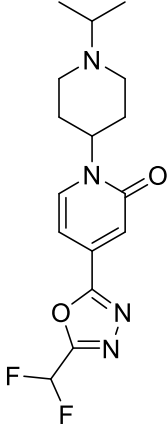


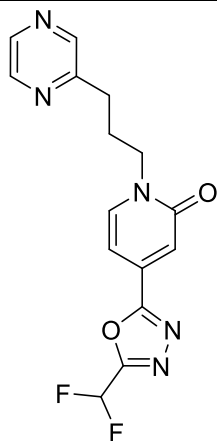
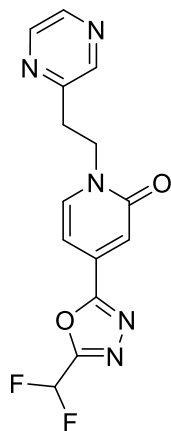
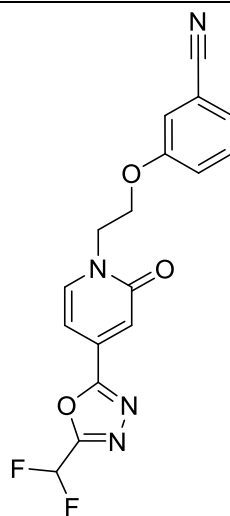
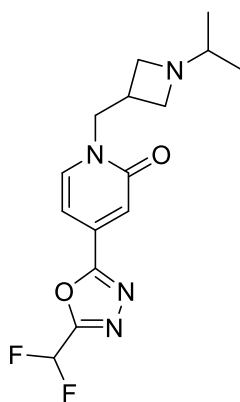
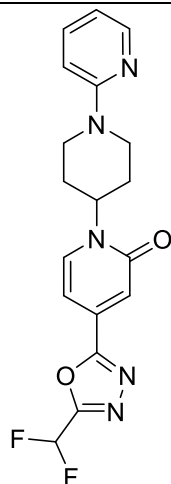
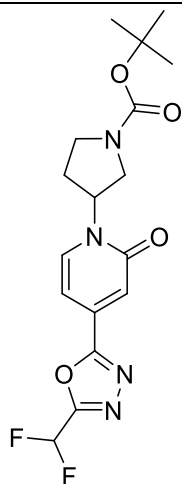
	
	
	
	
	
	

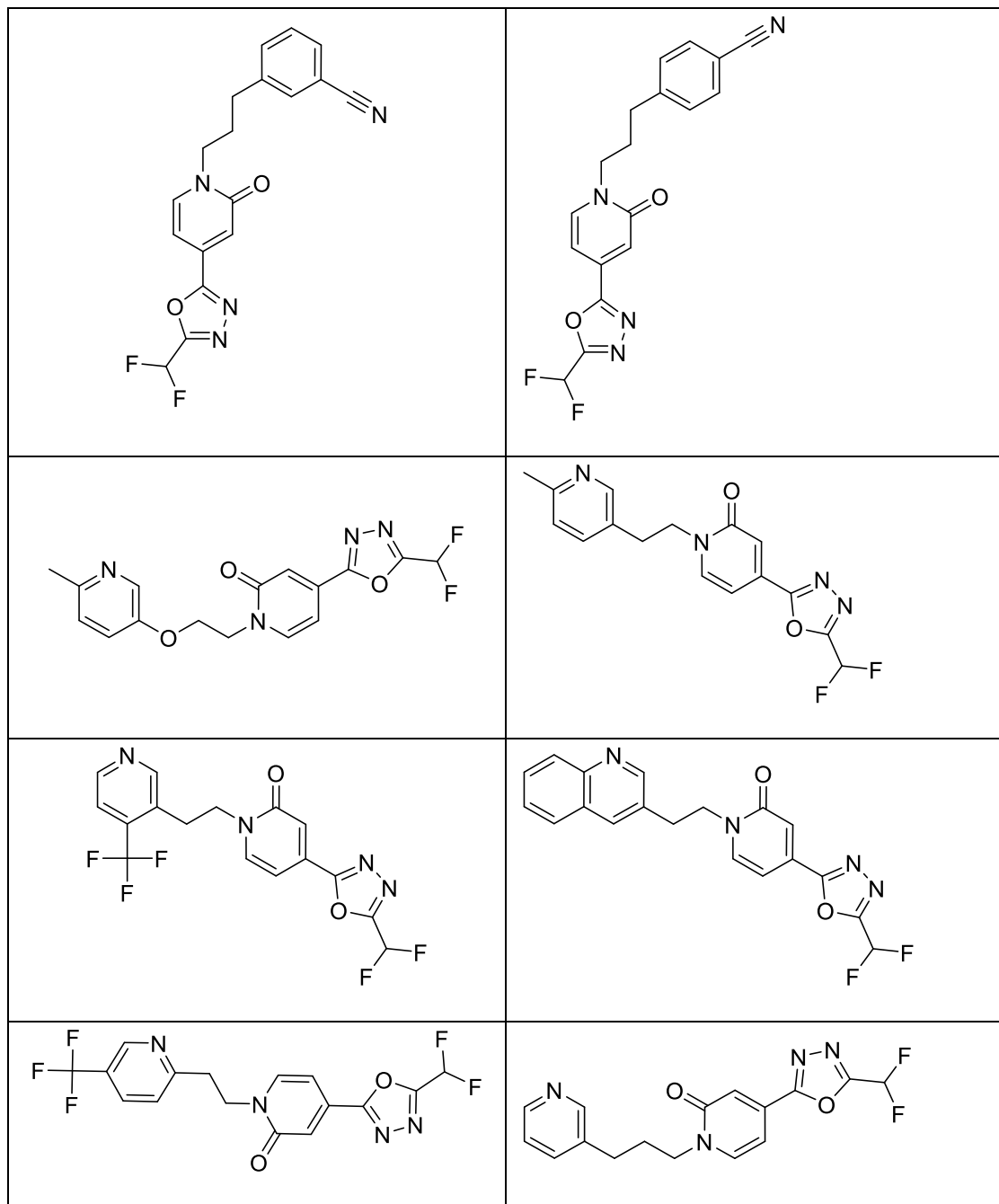
 <chem>CC1=CN(C1)Cc2ccn(C(=O)c3cc(C(F)F)nn3)c2</chem>	 <chem>C1CC1N2C=CN2Cc3cc(C(=O)c4cc(C(F)F)nn4)cc3</chem>
 <chem>FC(F)(F)N1C=CN1Cc2cc(C(=O)c3cc(C(F)F)nn3)cc2</chem>	 <chem>CC1=CN(C1)Cc2cc(C(=O)c3cc(C(F)F)nn3)cc2</chem>
 <chem>C1CC1N2C=CN2Cc3cc(C(=O)c4cc(C(F)F)nn4)cc3</chem>	 <chem>C1CC1N2C=CN2Cc3cc(C(=O)c4cc(C(F)F)nn4)cc3</chem>
 <chem>C1CC1N2C=CN2Cc3cc(C(=O)c4cc(C(F)F)nn4)cc3</chem>	 <chem>CN1C=CN1Cc2cc(C(=O)c3cc(C(F)F)nn3)cc2</chem>
 <chem>FC(F)(F)N1C=CN1Cc2cc(C(=O)c3cc(C(F)F)nn3)cc2</chem>	 <chem>CN1C=CN1Cc2cc(C(=O)c3cc(C(F)F)nn3)cc2</chem>
 <chem>CC12CCC3C(C1)CC(C2)CC3N4C=CN4Cc5cc(C(=O)c6cc(C(F)F)nn6)cc5</chem>	 <chem>c1ccccc1N2C=CN2Cc3cc(C(=O)c4cc(C(F)F)nn4)cc3</chem>

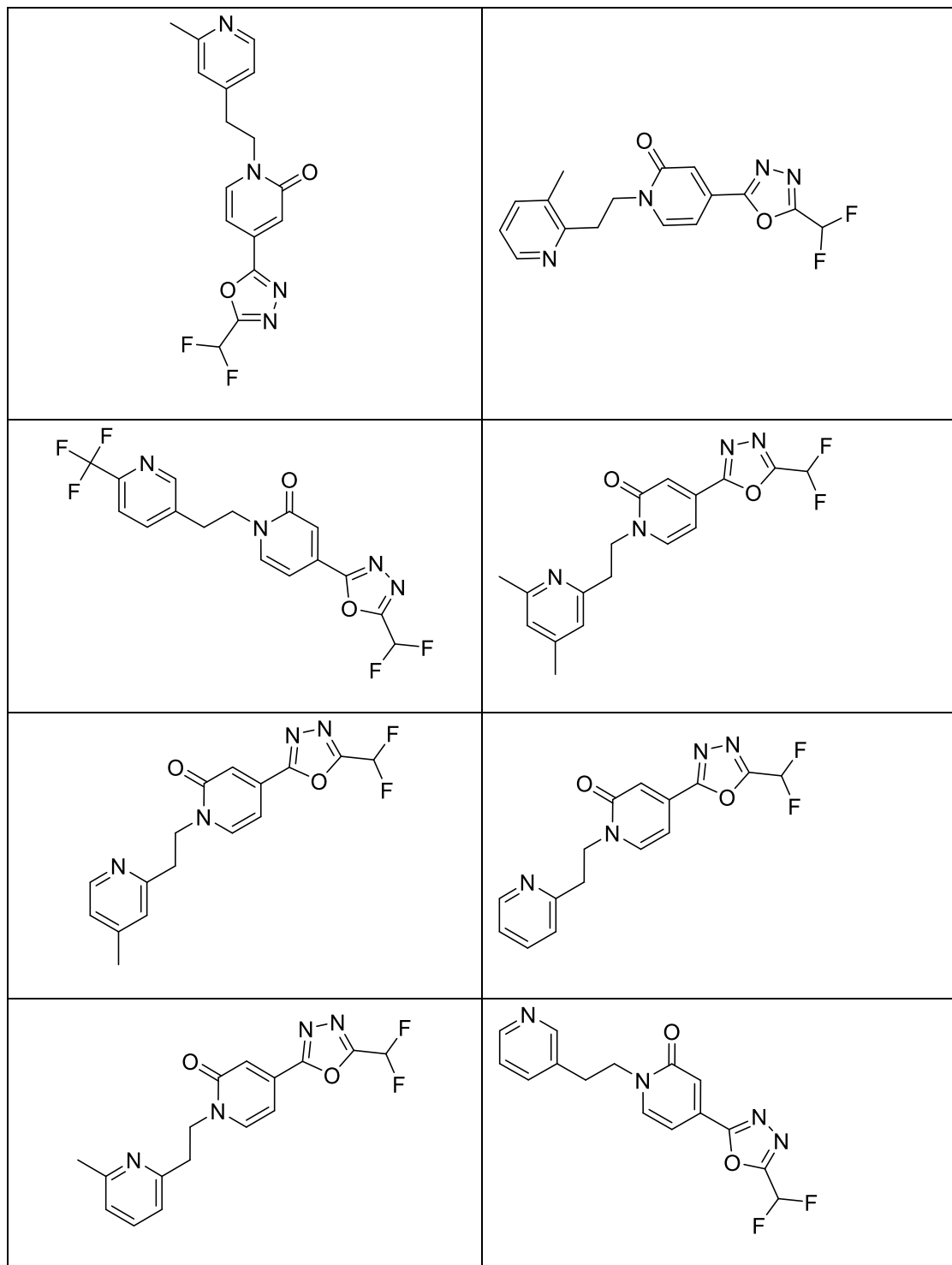
 <chem>O=C1C=CC(=CN1Cc2ccccc2)C2=NN(C2)C(F)F</chem>	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C23CC4CC1CC4C2)C2=NN(C2)C(F)F</chem>
 <chem>O=C1C=CC(=CN1C23CC4CC1CC4C2)C2=NN(C2)C(F)F</chem>	 <chem>O=C1C=CC(=CN1CC2OC(C)(C)CO2)C2=NN(C2)C(F)F</chem>
 <chem>O=C1C=CC(=CN1CS(=O)(=O)c2ccccc2)C2=NN(C2)C(F)F</chem>	 <chem>O=C1C=CC(=CN1Cc2ccc(F)cn2)C2=NN(C2)C(F)F</chem>
 <chem>O=C1C=CC(=CN1CC2=CC=CC=C2N)C2=NN(C2)C(F)F</chem>	 <chem>O=C1C=CC(=CN1CC(=O)Nc2ccccc2)C2=NN(C2)C(F)F</chem>

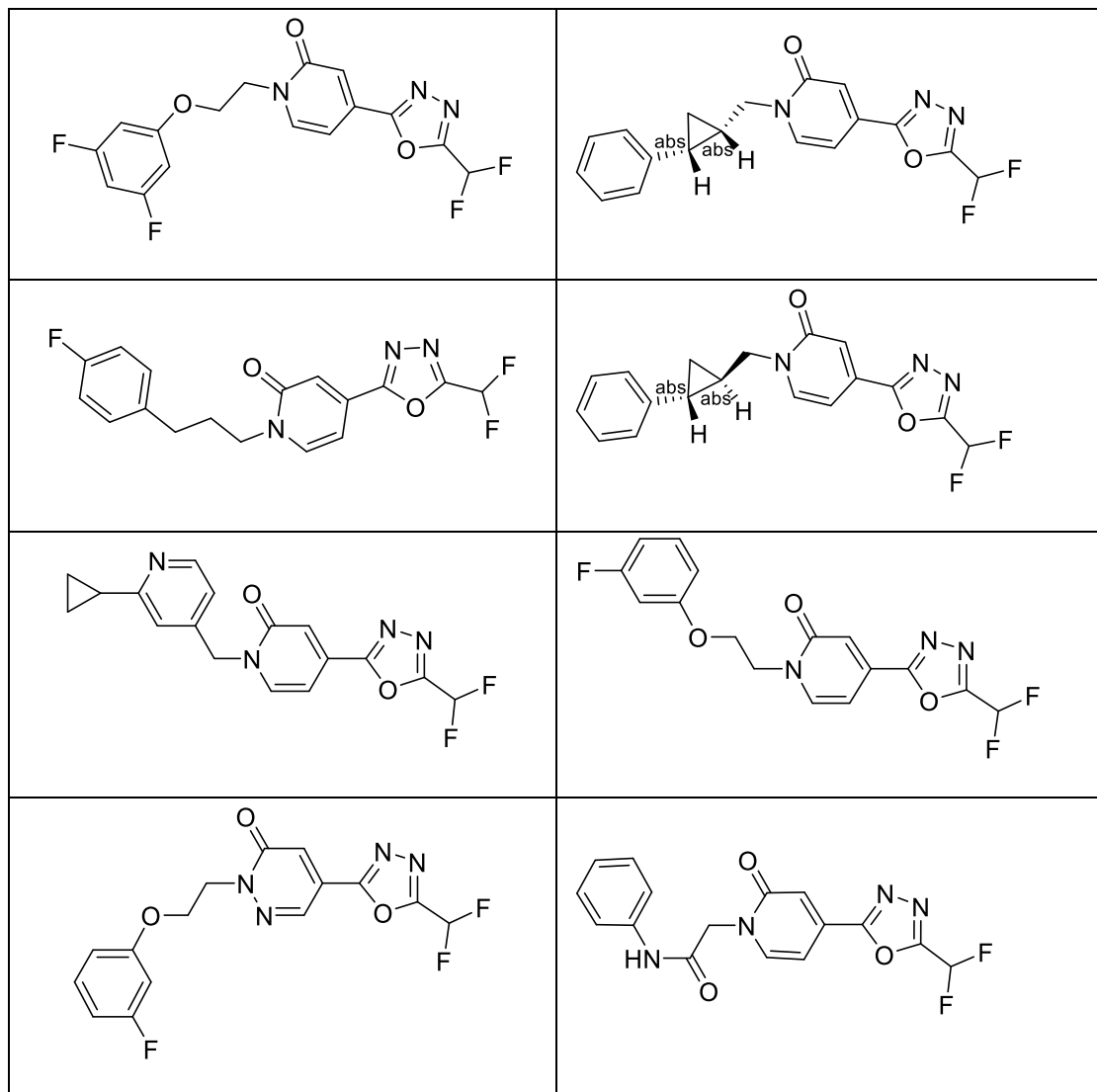
	
	
	
	
	



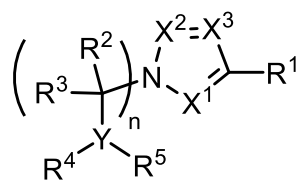






Compuestos de la Fórmula (III)

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(III), en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

R^a se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C_{1-3} alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, y alcoxi;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alcoxi, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, y cicloalquilo, o R^2 y R^3 junto con el átomo al que se unen

5 forman un cicloalquilo o heterociclilo;

R^4 y R^5 se seleccionan del grupo que consiste en H, $-(SO_2)R^2$, $-(SO_2)NR^2R^3$, $-(CO)R^2$, $-(CONR^2R^3)$, arilo, arilheteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, haloalquilo, y alcoxi, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo;

10 X^1 , X^2 , y X^3 se seleccionan del grupo que consiste en: (1) X^1 es CR^a , X^2 es N, y X^3 es CR^a ; (2) X^1 es N, X^2 es CR^a , y X^3 es CR^a ; (3) X^1 es CR^a , X^2 es CR^a , y X^3 es N; (4) X^1 es N, X^2 es CR^a , y X^3 es N; (5) X^1 es CR^a , X^2 es N, y X^3 es N; y (6) X^1 es N, X^2 es N, y X^3 es CR^a ;

Y se selecciona del grupo que consiste en CR^2 , O, N, S, SO, y SO_2 , en donde cuando Y es O, S, SO, o SO_2 , R^5 no está presente y cuando R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman

15 un cicloalquilo o heterociclilo, Y es CR^2 o N; y

n es 1 o 2.

En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), en donde X^1 es CR^a , X^2 es N; y X^3 es CR^a . En algunas modalidades, X^1 es N, X^2 es CR^a ; y X^3 es CR^a . En algunas modalidades, R^a es H.

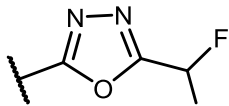
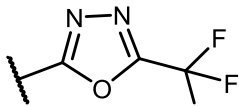
En algunas modalidades de la Fórmula (III), R^2 y R^3 son H.

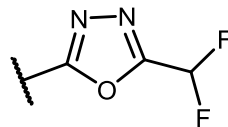
En algunas modalidades de la Fórmula (III), Y es $-CR^2$ y R^2 es H.

- 5 En algunas modalidades de la Fórmula (III), Y es N. En algunas modalidades de la Fórmula (III), R^4 es $-(SO_2)R^2$ y R^5 es arilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(SO_2)R^2$ y R^5 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(SO_2)R^2$ y R^5 es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(CO)R^2$ y R^5 es arilo.

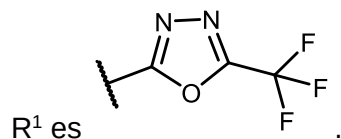
En algunas modalidades de la Fórmula (III), R^4 es $-(CO)R^2$ y R^5 es H.

- 10 En algunas modalidades de la Fórmula (III), R^4 se selecciona del grupo que consiste en sulfonilo de etilo, sulfonilo de metilo y sulfonilo de ciclopropilo. En algunas modalidades, R^4 es sulfonilo de etilo. En algunas modalidades, R^4 es sulfonilo de metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-(SO_2)$ -alquilo y $-(CO)$ -arilo. En algunas modalidades, el alquilo o arilo son opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.
- 15 En algunas modalidades de la Fórmula (III), R^5 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3,4-difluorofenilo, y 2,6-difluorofenilo. En algunas modalidades, R^5 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en piridin-3-ilo y 1-metilindazol-6-ilo. En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, piridin-2-ilo, 3-clorofenilo, y fenilo.

- 20 En algunas modalidades de la Fórmula (III), R^1 es  o , X^1 es CH, X^2 es N; y X^3 es CH; Y es CR^2 o N; R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterocicilo; y las variables R^2 , R^3 y n son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula (III).



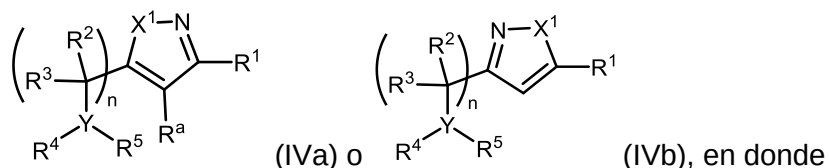
En algunas modalidades de la Fórmula (III), R^1 es . En algunas modalidades,



En algunas modalidades, R^a es H, halo, C_{1-3} alquilo, o haloalquilo. En algunas modalidades, R^a es H. En algunas modalidades, R^a es C_{1-3} alquilo. En algunas modalidades, R^a es haloalquilo. En 5 algunas modalidades, halo es F. En algunas modalidades, el C_{1-3} alquilo alquilo es metilo, etilo o isopropilo. En algunas modalidades, el haloalquilo es CF_3 , CHF_2 , o CH_2F .

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (III) se seleccionan del grupo que consiste en:

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

5

R^a se selecciona del grupo que consiste en H, halo, C₁₋₃ alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, y alcoxi;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alcoxi, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, y cicloalquilo, cada uno de los cuales son opcionalmente

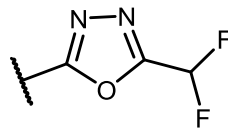
10 sustituidos, o R² y R³ junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -(SO₂)R², -(SO₂)NR²R³, -(CO)R², -(CONR²R³), arilo, arilheteroarilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo, haloalquilo, y alcoxi, cada uno de los cuales son opcionalmente sustituidos, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo;

15 X¹ se selecciona del grupo que consiste en O, S, NH, o NR⁶, en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₆ alquilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo y heterociclilo; y

Y se selecciona del grupo que consiste en CR^2 , O, N, S, SO, y SO_2 , en donde cuando Y es O, S, SO, o SO_2 , R^5 no está presente y cuando R^4 y R^5 junto con el átomo al que se unen forman un cicloalquilo o heterociclilo, Y es CR^2 o N; y n se selecciona de 0, 1, o 2.

- 5 En algunas modalidades de las Fórmulas (IVa) y (IVb), n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 1 o 2.
- En algunas modalidades de las Fórmulas (IVa) y (IVb), X^1 es O. En algunas modalidades, X^1 es NH. En algunas modalidades, X^1 es NR^6 . En algunas modalidades, X^1 es NCH_3 . En algunas modalidades, X^1 es O o NCH_3 .
- 10 En algunas modalidades de las Fórmulas (IVa) y (IVb), R^2 y R^3 son H.
- En algunas modalidades de las Fórmulas (IVa) y (IVb), Y es N.
- En algunas modalidades de las Fórmulas (IVa) y (IVb), R^4 es $-(\text{SO}_2)\text{R}^2$ y R^5 es arilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(\text{SO}_2)\text{R}^2$ y R^5 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(\text{SO}_2)\text{R}^2$ y R^5 es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^4 es $-(\text{CO})\text{R}^2$ y R^5 es arilo. En algunas modalidades,
- 15 R^4 es $-(\text{CO})\text{R}^2$ y R^5 es H.
- En algunas modalidades de las Fórmulas (IVa) y (IVb), R^4 se selecciona del grupo que consiste en sulfonilo de etilo, sulfonilo de metilo y sulfonilo de ciclopropilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-(\text{SO}_2)$ -alquilo, $-(\text{SO}_2)$ -cicloalquilo, $-(\text{CO})$ -alquilo, $-(\text{CO})$ -arilo y $-(\text{CO})$ -cicloalquilo. En algunas modalidades, el alquilo, cicloalquilo y arilo son opcionalmente
- 20 sustituidos con uno o más átomos de halógenos.
- En algunas modalidades de las Fórmulas (IVa) y (IVb), R^5 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3,4-difluorofenilo, y 2,6-difluorofenilo. En algunas modalidades, R^5 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en piridin-3-ilo y 1-metilindazol-6-ilo. En algunas modalidades,
- 25 R^5 es 3-clorofenilo.



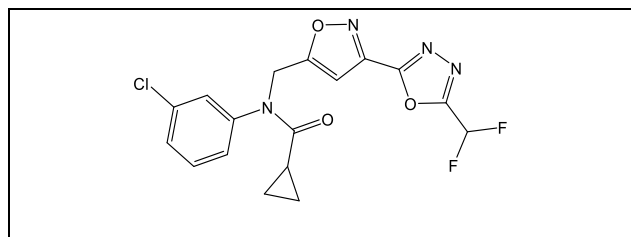
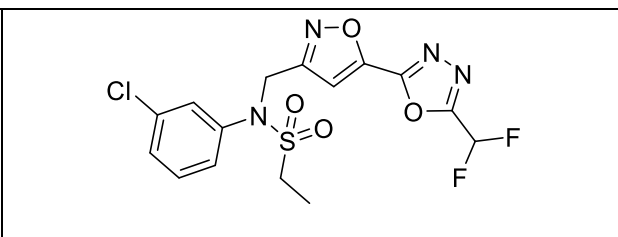
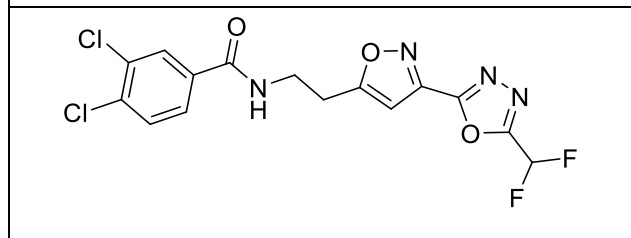
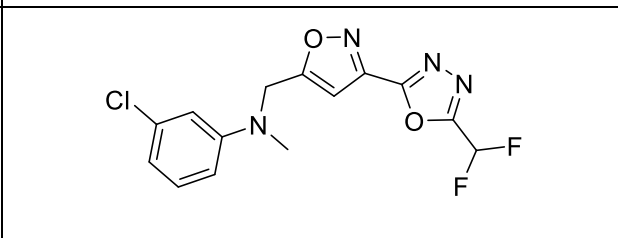
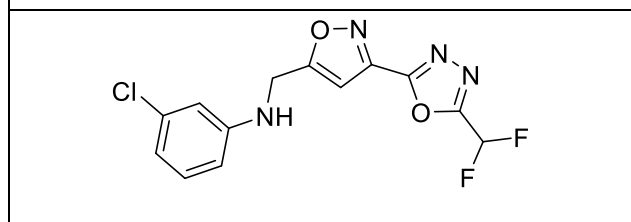
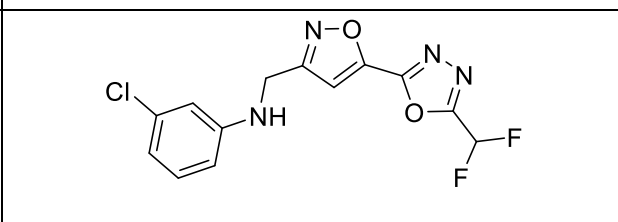
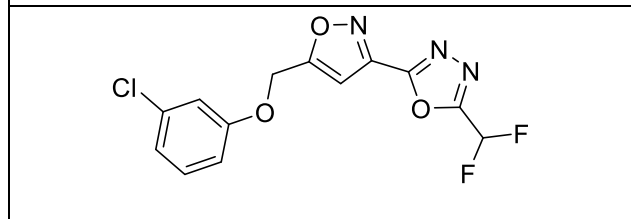
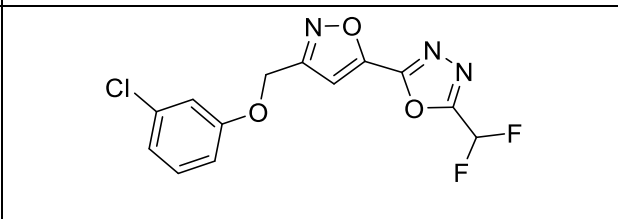
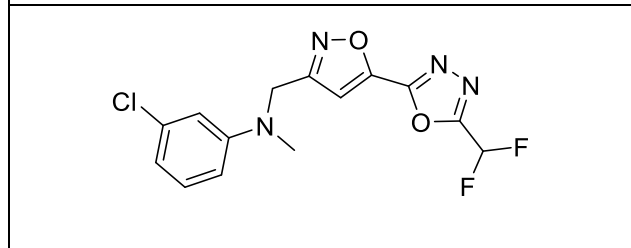
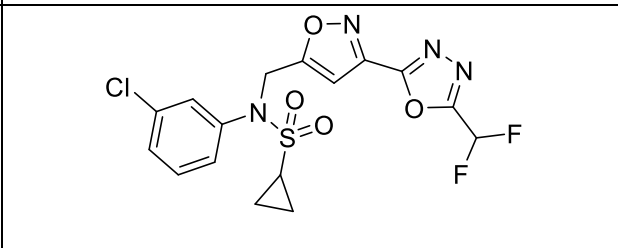
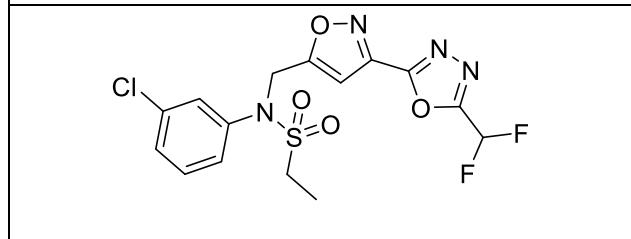
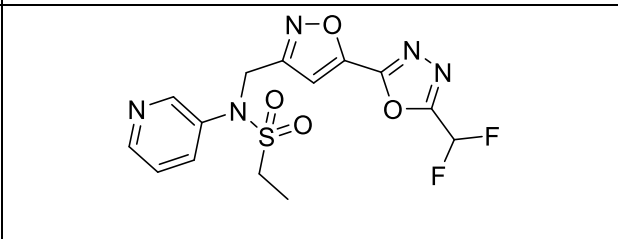
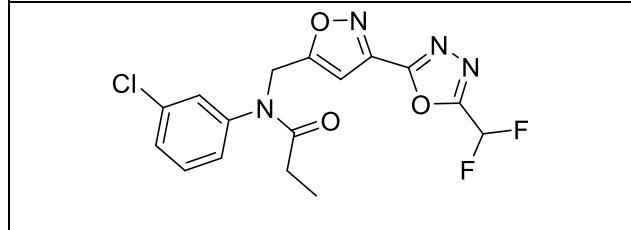
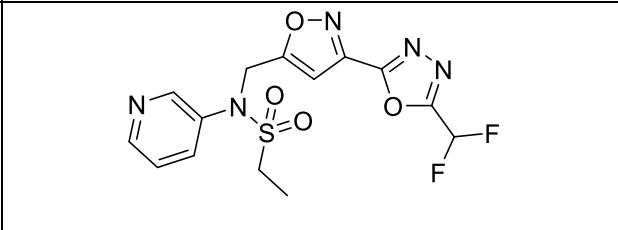
En algunas modalidades de las Fórmulas (IVa) y (IVb), R^1 es

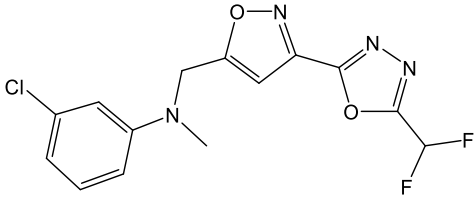
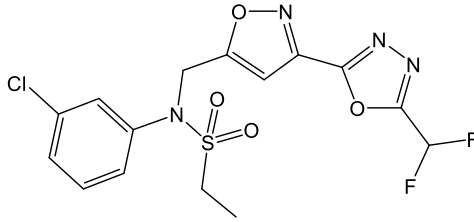
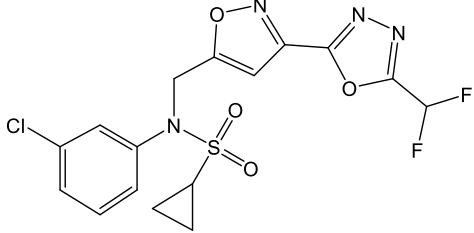
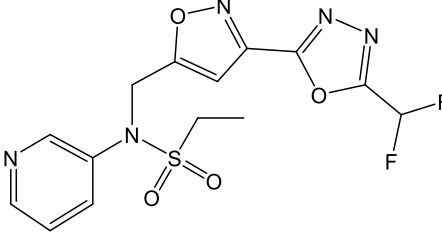
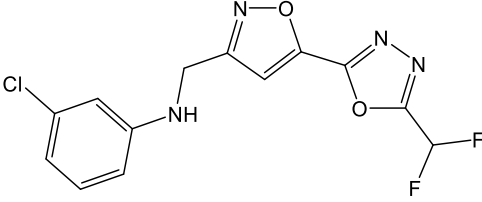
En algunas modalidades de las Fórmulas (IVa) y (IVb), R^a es H, halo, C_{1-3} alquilo, o haloalquilo.

En algunas modalidades, R^a es H. En algunas modalidades, R^a es C_{1-3} alquilo. En algunas modalidades, R^a es haloalquilo. En algunas modalidades, halo es F. En algunas modalidades, el

5 C_{1-3} alquilo alquilo es metilo, etilo o isopropilo. En algunas modalidades, el haloalquilo es CF_3 , CHF_2 , o CH_2F .

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IVa) o la Fórmula (IVb) se selecciona del grupo que consiste en:

En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de la Tabla 3. En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de la Tabla 4.

- 5 En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción abarcan cualquier derivado marcado isotópicamente (o “radiomarcado”) de un compuesto descrito en la presente descripción. Tal derivado es un derivado de un compuesto que tiene una fórmula descrita en la presente descripción en donde uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza. Los ejemplos de radionúclidos que pueden incorporarse incluyen
- 10 ^2H (también escrito como “D” de deuterio). Como tal, en una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (Id-1), Fórmula (Id-2), Fórmula (Id-3), Fórmula (Id-4), Fórmula (Ie), Fórmula (Ie-1), Fórmula (If), Fórmula (If-1), Fórmula (Ig), Fórmula (Ig-1), Fórmula (Ih), Fórmula (Ih-1), Fórmula (Ii), Fórmula (Ii-

1), Fórmula (Ij), Fórmula (Ij-1), Fórmula (Ik), Fórmula (Ik-1), Fórmula (Ik-2), Fórmula (Ik-3), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IVa), o Fórmula (IVb) donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más átomos de deuterio.

5

Composiciones farmacéuticas

En varias modalidades de la presente descripción, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente descripción, p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (Id-1), Fórmula (Id-2), Fórmula (Id-3), Fórmula (Id-4), Fórmula (Ie), Fórmula (Ie-1), Fórmula (If), Fórmula (If-1), Fórmula (Ig), Fórmula (Ig-1), Fórmula (Ih), Fórmula (Ih-1), Fórmula (Ii), Fórmula (Ii-1), Fórmula (Ij), Fórmula (Ij-1), Fórmula (Ik), Fórmula (Ik-1), Fórmula (Ik-2), Fórmula (Ik-3), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IVa), o Fórmula (IVb) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Los excipientes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables se agregan a la composición o formulación por una variedad de propósitos. En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descrita en la presente descripción, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, o sal farmacéuticamente aceptable de esta, comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, un portador farmacéuticamente aceptable incluye un excipiente, aglutinante y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

25

EJEMPLOS

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos a continuación no son limitantes y son meramente representativos de varios aspectos de la invención. Las cuñas sólidas y punteadas dentro de las estructuras descritas en la presente descripción ilustran la estereoquímica relativa; la estereoquímica absoluta se ilustra solo cuando se indica o delinea específicamente.

Métodos generales

Todos los reactivos, cuya síntesis no se describe en la parte experimental, están disponibles comercialmente, o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por un experto en la técnica y puede haber varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede ser que no sea necesaria la purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden eliminarse por agitación usando un solvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía en columna rápida, mediante el uso de, p. ej., cartuchos de gel de sílice preenvasados, p. ej., RediSep®R_f y eluyentes tales como gradientes de 0-100 % de EtOAc en hexanos o 0-100 % de MeOH al 10 % en CH₂Cl₂.

Los métodos de purificación como se describen en la presente descripción pueden proporcionar compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en la forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o formiato, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio. Una sal de este tipo puede transformarse en su forma de base libre o ácido libre, respectivamente, mediante varios métodos conocidos por un experto en la técnica o puede usarse como sal en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica de un compuesto de la presente invención

como aislado y como se describe en la presente descripción no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

5 Todos los materiales de partida y reactivos están disponibles comercialmente y se utilizaron tal como son. La espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H se llevó a cabo mediante el uso de un instrumento Bruker Avance III operando a 400 MHz mediante el uso del solvente indicado a aproximadamente temperatura ambiente, a menos que se indique de cualquier otra manera. En todos los casos, los datos de la RMN fueron congruentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón utilizando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: p. ej., s, 10 singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuatriplete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; m, multiplete; br, amplio. La purificación por HPLC preparativa se realizó mediante HPLC de fase inversa mediante el uso de Agilent Technologies 1200 Infinity Series o un sistema de HPLC equivalente tal como Teledyne ISCO CombiFlash R_f.

15 Los nombres químicos se generaron mediante el uso del software de denominación ChemDraw (Versión 17.0.0.206) de PerkinElmer Informatics, Inc. En algunos casos, se usaron nombres generalmente aceptados de reactivos disponibles comercialmente en lugar de nombres generados por el software de denominación.

Abreviaturas

20 Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos, mientras que otras abreviaturas tienen su significado habitual en la técnica:

AIBN	Azobisisobutironitrilo
BOC:	Grupo protector de terc-butoxicarbonilo
DCM:	Diclorometano
25 DFAA:	Anhídrido difluoroacético
DIPEA:	Diisopropiletilamina

	DMSO:	Dimetilsulfóxido
	EDCI:	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EtOAc:	Acetato de etilo
	h:	hora(s)
5	HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
	HCl:	Ácido clorhídrico
	HOBt:	Hidroxibenzotriazol
	KO ^t Bu:	<i>t</i> -butóxido de potasio
10	L:	Litro
	LCMS:	cromatografía líquida – espectrometría de masas
	M:	Molar
	MeOH:	Metanol
	min:	Minuto(s)
15	μL:	Microlitro
	mL:	Mililitro
	N :	Normal
	NBS	N-bromosuccinimida
	RMN:	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
20	ppm:	partes por millón
	rt:	Temperatura ambiente
	tR:	Tiempo de retención
	sat.:	Saturado
	TEA:	Trietilamina
25	TFA	Ácido trifluoroacético
	TFAA	Anhídrido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano
 TSCI: Cloruro de p-toluenosulfonilo

Métodos analíticos de LC-MS

- 5 Columna: Eclipse Plus C18 4.6 x 3.5 μm ; eluyente A: TFA al 0.1 % en H_2O ; eluyente B: TFA al 0.1 % en CH_3CN ; gradiente: 20-100 % durante 4 minutos; flujo: 1.5 mL/min; volumen de inyección: 1-5 μL ; temperatura: 23 °C; Escaneo UV: 220 y 250 nm; Ajustes de señal: modo de escaneo positivo.

Métodos analíticos de HPLC

- 10 Columna: Eclipse Plus C18 4.6 x 110 mm; eluyente A: TFA al 0.1 % en H_2O ; eluyente B: TFA al 0.1 % en CH_3CN ; gradiente: 10-100 % de eluyente B durante 10 minutos; flujo: 1 mL/min; volumen de inyección: 1-5 μL ; temperatura: 23 °C; Escaneo UV: 220, 254 y 280 nm (método 1); 20-100 % de eluyente B durante 10 minutos; flujo: 1 mL/min; volumen de inyección: 1-5 μL ; temperatura: 23 °C; Escaneo UV: 220, 254 y 280 nm (método 2).

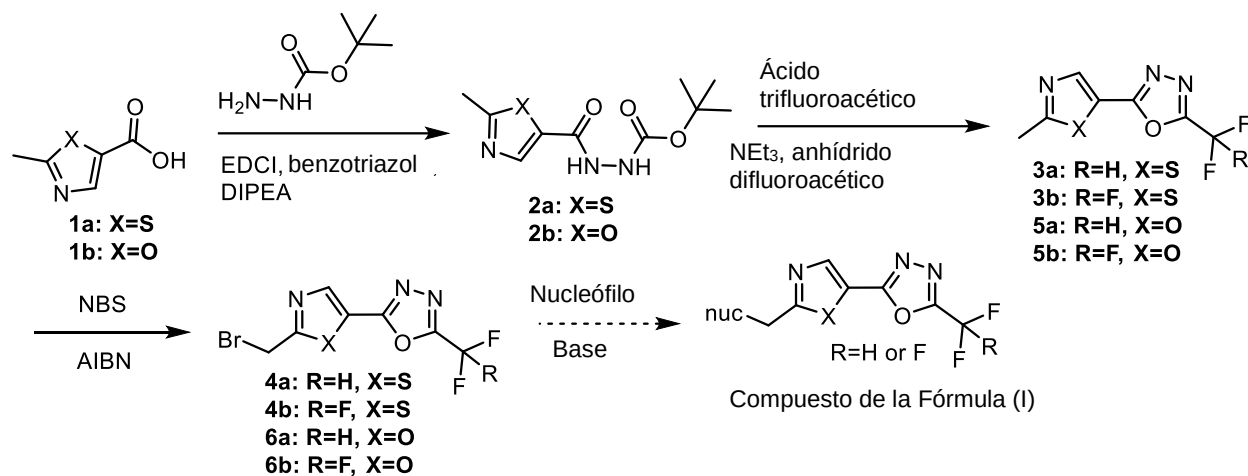
15 HPLC preparativa

Instrumento: Columna Agilent Technologies 1200 Infinity Series: Gemini 5 μm NX-C18 110 Å, 250 x 21.2 mm; eluyente A: TFA al 0.1 % en H_2O , eluyente B: TFA al 0.1 % en CH_3CN ; gradiente: 10-100 %; flujo: 20 mL/min; volumen de inyección: 0.5 – 2 mL; temperatura: 23 °C; Escaneo UV: 254 y 220 nm.

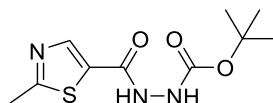
20

Síntesis de compuestos

Ejemplo 1: Esquema general para la síntesis de compuestos de la Fórmula (I) a través de los Intermedios 4 y 6

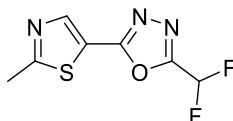


Paso 1: Preparación de 2-(2-metiltiazol-5-carbonil)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (**2a**).



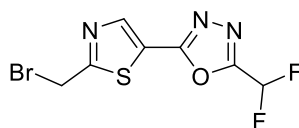
- 5 Se absorbió (terc-butoxi)carbohidrazida (21 g, 161 mmol) en DMF (300 mL) y se añadieron EDCI (31 g, 161 mmol) y benzotriazol (13 g, 94 mmol). Después se añadió ácido 2-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (**1a**, 20 g, 140 mmol) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Después se añadió lentamente diisopropiletilamina (53 mL, 307 mmol) a la solución y la reacción se agitó durante 36 h. La TLC indicó que la reacción se completó. La solución se inactivó mediante la
- 10 adición de agua y después se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó en Combiflash (DCM/metanol) para proporcionar el producto como una espuma amarilla. RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 1.43 (s, 9 H). LC-MS: tR (min) 3.15 (20-100 % ACN con 0.1 % TFA 6 min), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ requiere: 258.3; encontró
- 15 258.0

Paso 2: Preparación de 2-(difluorometil)-5-(2-metiltiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol (**3a**).



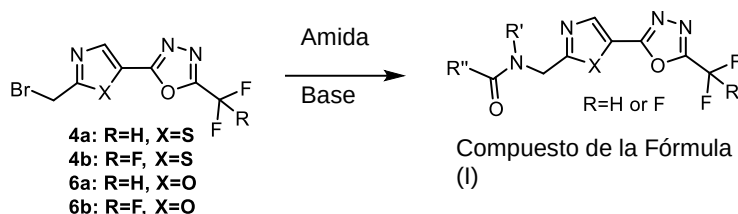
Se absorbió 2-(2-metiltiazol-5-carbonil)hidrazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.7 g, 10.5 mmol) en DCM (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido trifluoroacético (8.0 mL, 105 mmol) gota a gota a la solución y la solución de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se completó. La solución se concentró para proporcionar la sal de hidrazida como un aceite amarillo. El aceite resultante se disolvió en DMF (100 mL) y se añadió trietilamina (11.7 mL, 84 mmol). Después se añadió anhídrido difluoroacético (2.6 mL, 21 mmol) y la solución se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se filtró a través de MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó en Combiflash (gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, 44 %) como un sólido blancuzco. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1 H) 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H) 2.83 (s, 3 H). LC-MS: tR (min) 3.65 (20-100 % ACN con 0.1 % TFA 6 min), m/z [M+H]⁺ C₇H₆N₃F₂OS requiere: 217.2; encontró 218.0. tR de HPLC 5.35 min; 97.2 % (10-100 % ACN con 0.1 % TFA 10 min.)

Paso 3: Preparación de 2-[2-(bromometil)-1,3-tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**)

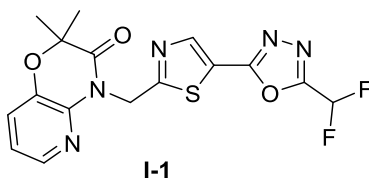


Se absorbió 2-(difluorometil)-5-(2-metiltiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol (1.2 g, 5.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 mL) con *N*-bromosuccinimida (1.7 g, 9.9 mmol) y se añadió 2-[(1E)-2-(1-ciano-1-metiletil)diazen-1-il]-2-metilpropanonitrilo (91 mg, 0.55 mmol). La solución resultante se calentó hasta el reflujo durante 5 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó en Combiflash (gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto del título (1.0 g, 63 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1 H) 6.20 (t, J = 51.6 Hz, 1 H) 4.78 (s, 2 H). LC-MS: tR (min) 4.44 (20-100 % ACN con 0.1 % TFA 6 min), m/z [M+H]⁺ C₇H₅BrF₂N₃OS requiere: 296.1; encontró 295.9, 297.9.

Ejemplo 2. Síntesis de compuestos de amida de la Fórmula (I) - Sustitución nucleófila



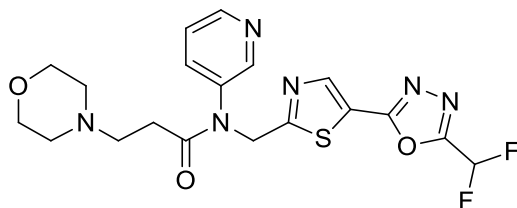
Preparación de 4-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona:



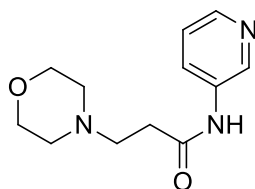
5 Se absorbió 2,2-dimetil-2H,3H,4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (40 mg, 0.22 mmol) en DMF (0.7 mL) en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (10 mg, 60 % en peso, 0.22 mmol) y la solución se agitó durante 20 min a 0 °C. Después se añadió gota a gota una solución de 2-[2-(bromometil)-1,3-tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 50 mg, 0.17 mmol) en DMF (0.5 mL) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La TLC indicó que la

10 reacción se completó (se consumió todo el bromuro). La reacción se inactivó mediante la adición de agua y la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y después se filtró a través de MgSO₄. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó en Combiflash (gradiente de DCM/metanol) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 63 %) como un polvo blanco.

15 **Preparación de N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-(morfolin-4-il)-N-(piridin-3-il)propanamida (I-185)**

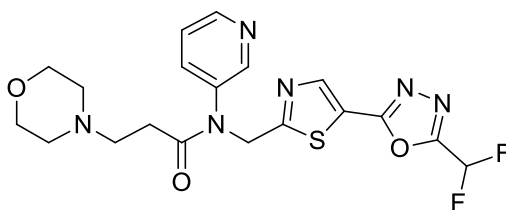


Paso 1: 3-morfolino-N-(3-piridil)propanamida



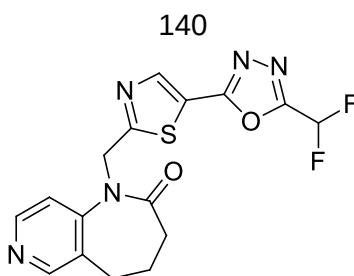
Una mezcla de 3-cloropiridina (359 mg, 3.16 mmol), 3-morfolinopropanamida (500 mg, 3.16 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (145 mg, 0.16 mmol), diterc-butil-[2,3,4,5-tetrametil-6-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (38 mg, 0.08 mmol) y fosfato de potasio (1.0 g, 4.74 mmol) en terc-butanol (10 mL) se calentó a 110 °C durante 16 h bajo nitrógeno y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 7 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-morfolino-N-(3-piridil)propanamida (675 mg, 84 %) como un aceite marrón.

Paso 2: N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-(morfolin-4-il)-N-(piridin-3-il)propanamida

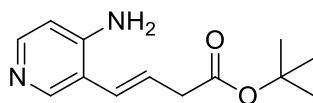


A una solución de 3-morfolino-N-(3-piridil)propanamida (286 mg, 1.22 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 41 mg, 1.01 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 300 mg, 1.01 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (0 a 20 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-(morfolin-4-il)-N-(piridin-3-il)propanamida (3.4 mg, 3.7 %) como un aceite incoloro.

Preparación de 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1H,2H,3H,4H,5H-pirido[4,3-b]azepin-2-ona (I-200)



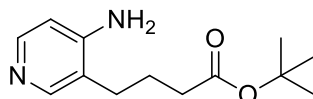
Paso 1: (E)-4-(4-amino-3-piridil)but-3-enoato de terc-butilo



5 Una mezcla de 3-bromopiridin-4-amina (1.0 g, 5.78 mmol), but-3-enoato de terc-butilo (3.3 g, 23.12 mmol), trietilamina (2.3 g, 23.12 mmol), acetato de paladio(II) (130 mg, 0.58 mmol) y tris-*o*-tolilfosfano (352 mg, 1.16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se calentó a 120 °C durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en

10 diclorometano) para proporcionar (E)-4-(4-amino-3-piridil)but-3-enoato de terc-butilo (431 mg, 30 %) como un aceite marrón.

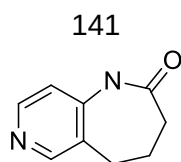
Paso 2: 4-(4-amino-3-piridil)butanoato de terc-butilo



Una mezcla de (E)-4-(4-amino-3-piridil)but-3-enoato de terc-butilo (331 mg, 1.41 mmol) y paladio

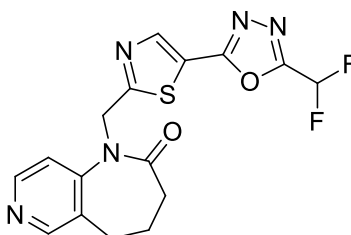
15 (10 % en carbono, 33 mg, 0.03 mmol) en metanol (30 mL) se hidrogenó (15 psi) a 20 °C durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 7 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-(4-amino-3-piridil)butanoato de terc-butilo (354 mg, 78 %) como un aceite amarillo.

20 Paso 3: 1,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-*b*]azepin-2-ona



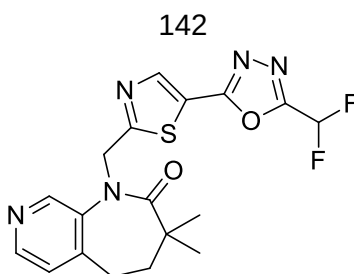
A una solución de 4-(4-amino-3-piridil)butanoato de terc-butilo (284 mg, 1.20 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió terc-butóxido de potasio (674 mg, 6.01 mmol). Después de agitar a 20 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida para proporcionar 1,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-b]azepin-2-ona cruda (77 mg, cruda) como un sólido amarillo.

Paso 4: 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1H,2H,3H,4H,5H-pirido[4,3-b]azepin-2-ona

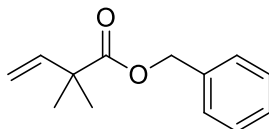


A una solución de 1,3,4,5-tetrahidropirido[4,3-b]azepin-2-ona (33 mg, 0.20 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 7 mg, 0.19 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 0.5 hora, se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (4a, 50 mg, 0.17 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante otra 0.5 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (0 a 40 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1H,2H,3H,4H,5H-pirido[4,3-b]azepin-2-ona (13.3 mg, 20 %) como un aceite amarillo.

Preparación de 1-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-3,3-dimetil-4,5-dihidropirido[3,4-b]azepin-2-ona (I-253)

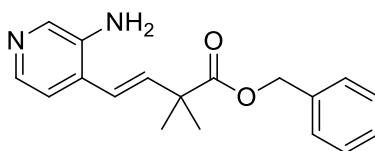


Paso 1: 2,2-dimetilbut-3-enoato de bencilo



A una solución de ácido 2,2-dimetilbut-3-enoico (1.0 g, 8.76 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (2.4 g, 17.52 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 5 minutos, después se añadió bromuro de bencilo (1.7 g, 9.64 mmol). Después de agitar a 20 °C por 16 horas, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con salmuera (3 x 100 mL). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-dimetilbut-3-enoato de bencilo (1.20 g, 67 %) como un aceite incoloro.

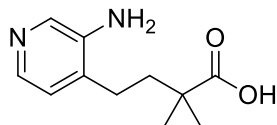
Paso 2: (E)-4-(3-amino-4-piridil)-2,2-dimetil-but-3-enoato de bencilo



A una solución de 2,2-dimetilbut-3-enoato de bencilo (1.1 g, 5.39 mmol) y 4-bromopiridin-3-amina (466 mg, 2.69 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (1.47 g, 7.54 mmol), Pd₂(dba)₃ (123 mg, 0.13 mmol) y P(t-Bu)₃ (138 mg, 0.27 mmol). Después de agitar a 110 °C por 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 70 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (E)-4-

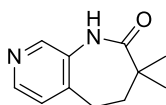
(3-amino-4-piridil)-2,2-dimetil-but-3-enoato de bencilo (712 mg, 81 %) como un aceite amarillo claro.

Paso 3: ácido 4-(3-amino-4-piridil)-2,2-dimetil-butanoico



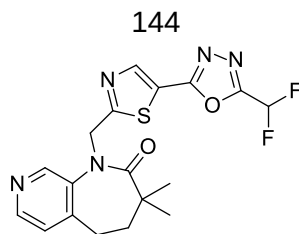
5 A una solución de (E)-4-(3-amino-4-piridil)-2,2-dimetil-but-3-enoato de bencilo (612 mg, 2.07 mmol) en metanol (30 mL) se añadió paladio (220 mg, 0.21 mmol, 10 % en carbono). Después de agitar a 20 °C bajo hidrógeno (15 psi) por 16 horas, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar ácido 4-(3-amino-4-piridil)-2,2-
10 dimetil-butanoico (250 mg, 58 %) como un sólido amarillo claro.

Paso 4: 3,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona



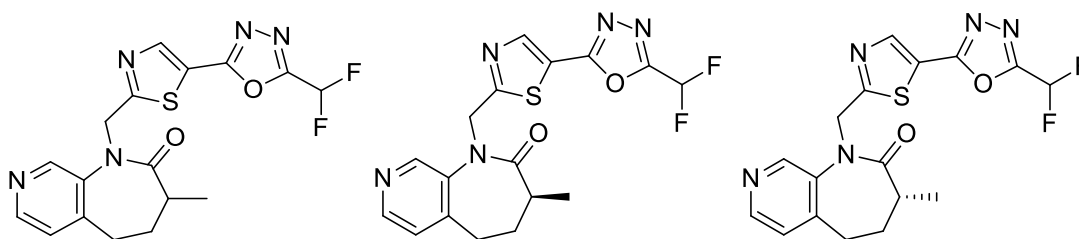
A una solución de ácido 4-(3-amino-4-piridil)-2,2-dimetil-butanoico (250 mg, 1.20 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (479 mg, 1.26 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (310 mg, 2.40 mmol) a
15 0 °C. Después de agitar a 20 °C durante 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (3 x 50 mL). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar
20 3,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona (340 mg, cruda) como un sólido amarillo claro.

Paso 5: 1-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-3,3-dimetil-4,5-dihidropirido[3,4-b]azepin-2-ona

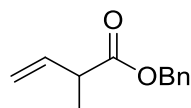


A una solución de 3,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona (50 mg, 0.26 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 8 mg, 0.20 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (60 mg, 0.20 mmol) a la mezcla y se agitó por otra 0.5 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (25 a 55 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 1-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-3,3-dimetil-4,5-dihidropirido[3,4-b]azepin-2-ona (28 mg, 32 %) como un sólido amarillo claro.

10 **Preparación de 1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2(3H)-ona (I-252); (S)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2(3H)-ona (I-246); (R)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2(3H)-ona (I-245)**



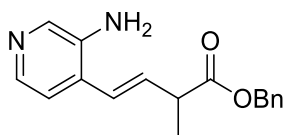
Paso 1: 2-metilbut-3-enoato de bencilo



A una solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (1.0 g, 9.99 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió alcohol bencílico (1.1 g, 9.99 mmol), N,N-diciclohexilcarbodiimida (2.1 g, 9.99 mmol) y

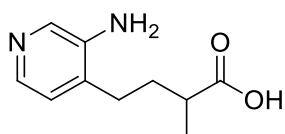
dimetilaminopiridina (122 mg, 1.00 mmol). Después de agitar a 20 °C por 16 horas, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-metilbut-3-enoato de bencilo (1.8 g, 95 %) como un aceite incoloro.

5 Paso 2: 4-(3-aminopiridin-4-il)-2-metilbut-3-enoato de bencilo



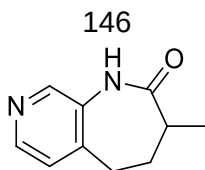
A una solución de 4-bromopiridin-3-amina (1.1 g, 6.36 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió 2-metilbut-3-enoato de bencilo (1.7 g, 8.90 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (291 mg, 0.32 mmol), triterc-butilfosfano paladio (325 mg, 0.64 mmol) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (3.7 g, 19.07 mmol). Después de agitar a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 16 horas, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (10 a 40 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 4-(3-amino-4-piridil)-2-metil-but-3-enoato de bencilo (900 mg, 47 %) como un aceite amarillo.

Paso 3: ácido 4-(3-aminopiridin-4-il)-2-metilbutanoico



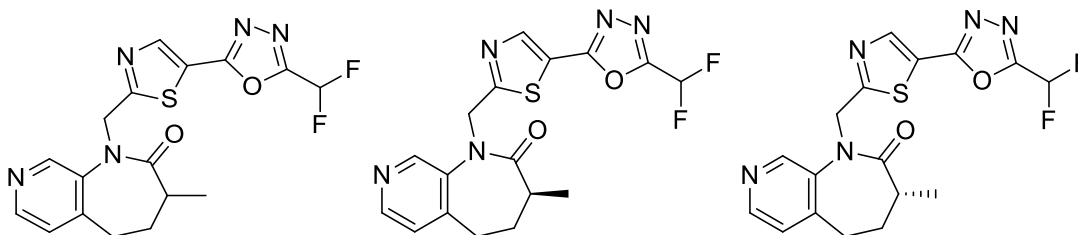
A una solución de 4-(3-amino-4-piridil)-2-metil-but-3-enoato de bencilo (800 mg, 2.83 mmol) en metanol (10 mL) se añadió paladio (302 mg, 0.28 mmol, 10 % en carbono). Después de agitar a 20 °C bajo atmósfera de hidrógeno (15 psi) por 16 horas, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida para proporcionar ácido 4-(3-amino-4-piridil)-2-metil-butanoico crudo (500 mg, 91 %) como un aceite amarillo.

Paso 4: 3-metil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2(3H)-ona



A una mezcla de ácido 4-(3-amino-4-piridil)-2-metil-butanoico (500 mg, 2.57 mmol,) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se añadió hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (979 mg, 2.57 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (998 mg, 7.72 mmol). Después de agitar a 20 °C por 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 mL) y se lavó con salmuera (3 x 30 mL). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-metil-1,3,4,5-tetrahidropirido[3,4-b]azepin-2-ona (800 mg, cruda) como un aceite amarillo.

Paso 5: 1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2(3H)-ona; (S)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2(3H)-ona y (R)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-4,5-dihidro-1H-pirido[3,4-b]azepin-2(3H)-ona



A una solución de 3-metil-1,3,4,5-tetrahidropirido[3,4-b]azepin-2-ona (45 mg, 0.25 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 7 mg, 0.17 mmol, 60 %) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C por 30 min, se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (50 mg, 0.17 mmol) a la reacción. Después de agitar a 20 °C por otros 30 min, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por RP-HPLC (15 a 45 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 1-

[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-3-metil-4,5-dihidro-3H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona (3.5 mg, 5 %) como un sólido blanco.

Otro lote del material racémico (100 mg, 0.26 mmol) se separó adicionalmente por SFC para proporcionar, asignada de manera arbitraria:

- 5 (3S)-1-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-3-metil-4,5-dihidro-3H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona (Pico 1, tiempo de retención = 3.001 min) (49.5 mg, 49 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS (0 a 60 %, 0.018 % de TFA en acetonitrilo + 0.037 % de TFA en agua por 4 min)

Tiempo de retención 1.251 min, ESI+ encontró $[M+H]^+ = 392.3$.

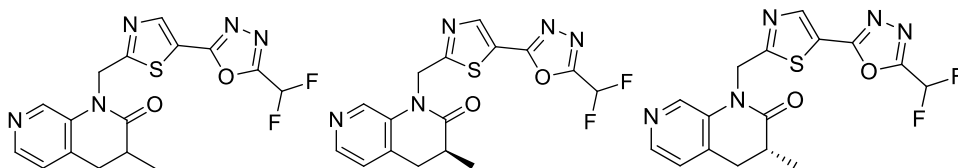
- 10 (3R)-1-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-3-metil-4,5-dihidro-3H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona (Pico 2, tiempo de retención = 3.310 min) (49.8 mg, 49 %) como un sólido amarillo claro.

LCMS (0 a 60 %, 0.018 % de TFA en acetonitrilo + 0.037 % de TFA en agua por 4 min)

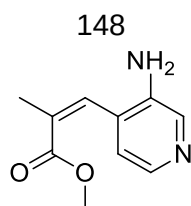
Tiempo de retención 1.250 min, ESI+ encontró $[M+H]^+ = 392.3$.

- 15 Condición de SFC: ND-3 quirál 100 x 4.6 mm I.D., 3 μ m, Fase móvil: A: CO₂ B: iso-propanol (0.05 % DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4.5 min y mantener 40 % durante 2.5 min, después 5 % de B durante 1 min, Velocidad de flujo: 2.8 mL/min, Temperatura de columna: 40 °C.

- Preparación de 1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona (I-255); (R)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona (I-250); y (S)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona (I-251)**

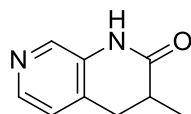


Paso 1: 3-(3-aminopiridin-4-il)-2-metilacrilato de metilo



A una solución de 4-bromopiridin-3-amina (2.0 g, 11.56 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) se añadió 2-metilprop-2-enoato de metilo (2.3 g, 23.12 mmol), cloruro tetrabutilamonio (321 mg, 1.16 mmol), N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (3.6 g, 18.50 mmol) y ditterc-
 5 butil(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (753 mg, 1.16 mmol). Después de agitar a 80 °C por 16 horas, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con salmuera (3 x 100 mL). El extracto orgánico separado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 100 % de acetato de
 10 etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(3-aminopiridin-4-il)-2-metilacrilato de metilo (1.8 g, 81 %) como un aceite incoloro.

Paso 2: 3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona



A una solución de 3-(3-aminopiridin-4-il)-2-metilacrilato de metilo de metilo (1.5 g, 7.80 mmol) en
 15 metanol (2 mL) se añadió paladio (1.6 g, 1.56 mmol, 10 % en carbono). Después de agitar a 50 °C bajo hidrógeno (45 psi) por 16 horas, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar 3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona (300 mg, 23 %) como un sólido blanco.

Paso 3: 1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-3,4-dihidro-1,7-
 20 naftiridin-2(1H)-ona; (R)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona y (S)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

A una solución de 3-metil-3,4-dihidro-1H-1,7-naftiridin-2-ona (150 mg, 0.92 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 33 mg, 0.84 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C por 0.5 hora, se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 248 mg, 0.84 mmol) a la reacción. Después de agitar a 20 °C por otra 0.5 hora, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (8 a 48 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona (120 mg, 36 %) como un sólido blanco.

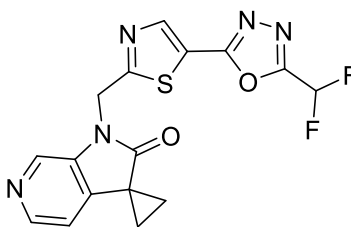
El material racémico anterior (100 mg, 0.26 mmol) se separó adicionalmente por SFC para proporcionar, asignada de manera arbitraria:

(R)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona (Pico 1, tiempo de retención = 1.984 min) (24.7 mg, 24 %) como un aceite incoloro.

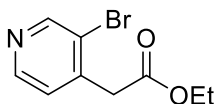
(S)-1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-metil-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona (Pico 2, tiempo de retención = 2.744 min) (31.4 mg, 29 %) como un aceite incoloro.

Condición de SFC: NS-3 quiral 100 x 4.6 mm I.D., 3 µm, Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0.05 % DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4 min y mantener 40 % durante 2.5 min, después 5 % de B durante 1.5 min, Velocidad de flujo: 2.8 mL/min, Temperatura de columna: 40 °C.

Preparación de 1'-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'-ona (**1-247**)

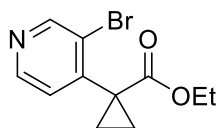


Paso 1: 2-(3-bromo-4-piridil)acetato de etilo



A una mezcla de 3-bromo-4-metil-piridina (5.0 g, 29.07 mmol) y carbonato de dietilo (4.0 g, 34.30 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1.0 M en tetrahidrofurano, 46.0 mL, 46.0 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 3 horas bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se vertió cuidadosamente en solución de cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 6 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(3-bromo-4-piridil)acetato de etilo (5.68 g, 75 %) como un aceite incoloro.

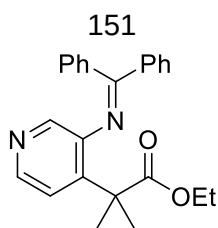
10 Paso 2: 1-(3-bromo-4-piridil) ciclopropanocarboxilato de etilo



A una solución de 2-(3-bromo-4-piridil)acetato de etilo (500 mg, 2.05 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 180 mg, 4.51 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C por 15 minutos, se añadió 1,2-dibromoetano (385 mg, 2.05 mmol) a la reacción.

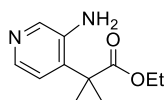
15 La mezcla se agitó por 30 minutos a 30 °C y después se añadió otro lote de hidruro de sodio (60 %, 41 mg, 1.02 mmol). Tras la finalización mediante monitoreo por TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 3 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-(3-bromo-4-piridil) ciclopropanocarboxilato de etilo (390 mg, 47 %) como un aceite incoloro.

20 Paso 3: 1-[3-(benzhidrilitidenamino)-4-piridil] ciclopropanocarboxilato de etilo



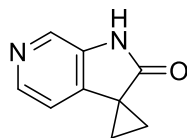
Una mezcla de 1-(3-bromo-4-piridil) ciclopropanocarboxilato de etilo (1.1 g, 4.00 mmol), difenilmetanimina (797 mg, 4.40 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183 mg, 0.2 mmol), BINAP (249 mg, 0.4 mmol) y terc-butoxido de sodio (576 mg, 6.00 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 80 °C por 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-[3-(benzhidrilidenamino)-4-piridil] ciclopropanocarboxilato de etilo (836 mg, 50 %) como un sólido amarillo.

Paso 4: 1-(3-amino-4-piridil)ciclopropanocarboxilato de etilo



A una solución de 1-[3-(benzhidrilidenamino)-4-piridil]ciclopropanocarboxilato (736 mg, 1.99 mmo) en tetrahidrofurano (7 mL) se añadió ácido clorhídrico (1.0 M en agua, 22.0 mL, 22.00 mmol). Después de agitar a 20 °C por 1 hora, la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase acuosa se ajustó a pH = 8 con carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(3-amino-4-piridil)ciclopropanocarboxilato de etilo (300 mg) crudo como un aceite amarillo.

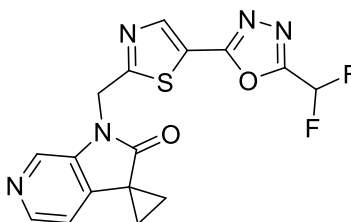
Paso 5: espiro [1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3,1'-ciclopropano]-2-ona



A una solución de 1-(3-amino-4-piridil)ciclopropanocarboxilato de etilo (250 mg, 1.21 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió terc-butoxido de potasio (272 mg, 2.42 mmol). La mezcla se

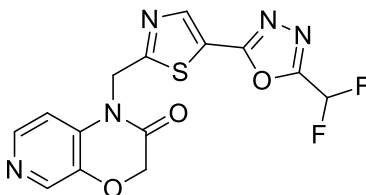
agitó a 20 °C por 1 hora. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar espiro[1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3,1'-ciclopropano]-2-ona (185 mg, 64 %) como un aceite incoloro.

- 5 Paso 6: 1'-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'-ona

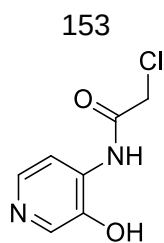


- 10 A una solución de espiro[1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3,1'-ciclopropano]-2-ona (19 mg, 0.13 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 4 mg, 0.11 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C por 30 minutos, se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 30 mg, 0.11 mmol) a la reacción. Después de agitar a 20 °C por 1 hora, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (0 a 30 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 1'-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'-ona (10.8 mg, 17 %) como un sólido amarillo.

Preparación de 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1H,2H,3H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-2-ona (I-176)

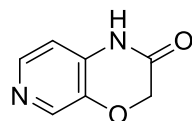


Paso 1: 2-cloro-N-(3-hidroxi-4-piridil)acetamida



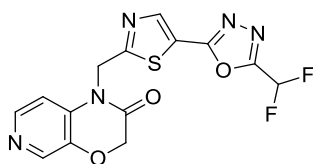
Una mezcla de 4-aminopiridin-3-ol (200 mg, 1.82 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (2 mL) se agitó a 80 °C por 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se neutralizó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado. El precipitado sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 2-cloro-N-(3-hidroxi-4-piridil)acetamida (324 mg, 93 %) como un sólido blanco.

Paso 2: 1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-2-ona



A una solución de 2-cloro-N-(3-hidroxi-4-piridil)acetamida (324 mg, 1.74 mmol) en agua (8 mL) se añadió carbonato de potasio (324 mg, 2.34 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 16 h y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se lavó con metanol (2 mL) y acetato de etilo caliente (2 mL). El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-2-ona (370 mg) cruda como un sólido blanco.

Paso 3: 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1H,2H,3H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-2-ona

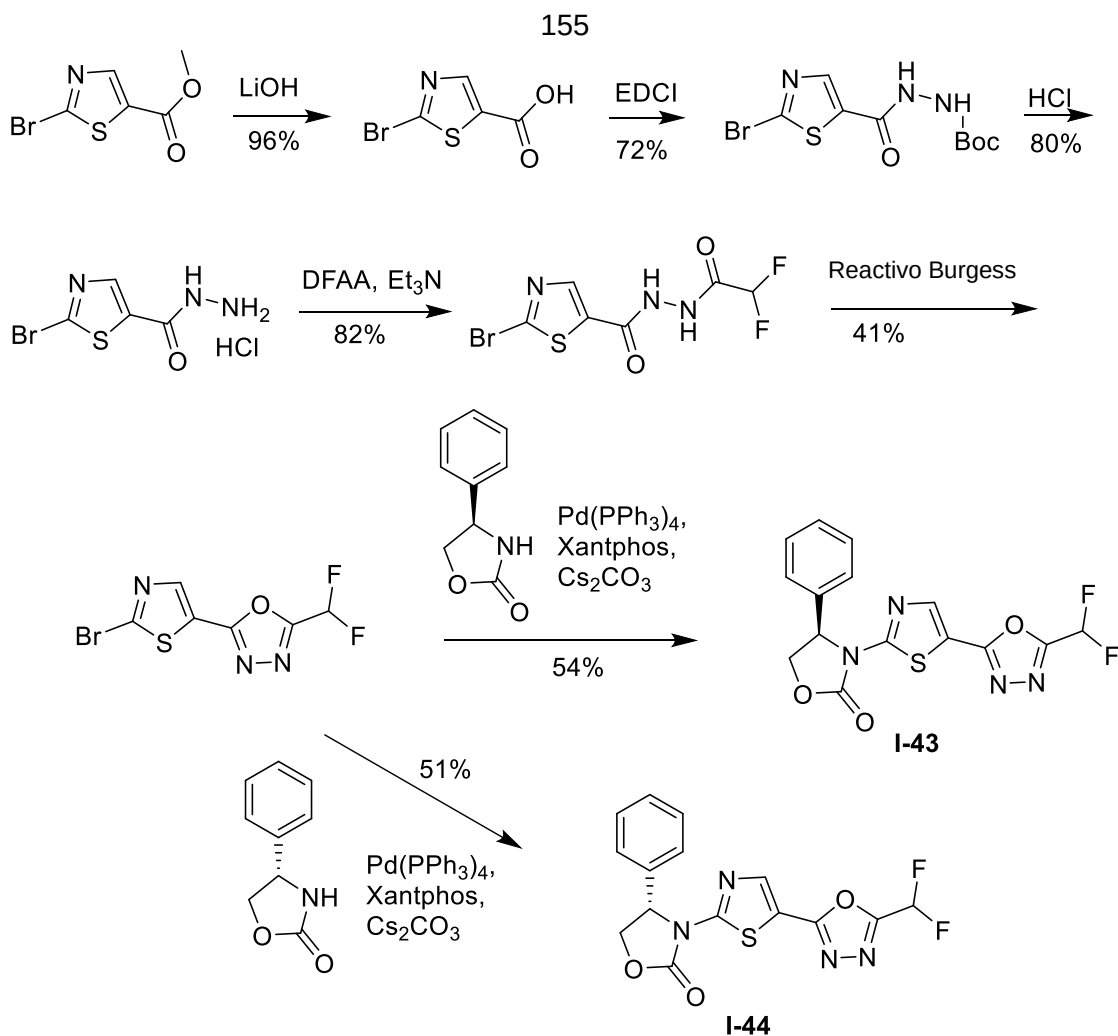


A una solución de 1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-2-ona (101 mg, 0.68 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 15 mg, 0.37 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0 °C durante 0.5 hora, se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 100 mg, 0.34 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) a la mezcla.

La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (6 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (0 a 30 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1H,2H,3H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-2-ona (4.6 mg, 4 %) como un aceite amarillo claro.

Los métodos descritos en el Ejemplo 2 también se usaron para preparar los siguientes compuestos: I-171, I-172, I-173, I-186, I-195, I-198, I-199, I-200, I-209, I-210, I-248, I-249, I-254, I-256, I-269, e I-270.

- 10 **Ejemplo 3. Síntesis de compuestos de amida de la Fórmula (I) – mediante acoplamiento Pd**
Preparación de (R)-3-(5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (Compuesto I-43) y (S)-3-(5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (Compuesto I-44).



Una solución de 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (2 g, 9.01 mmol) en THF/agua/metanol 3:2:1 (24 mL: 16 mL: 8 mL) se trató con LiOH (2 eq, 431 mg, 18 mmol). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, la LCMS demostró una conversión completa. La mezcla se neutralizó hasta pH 7 y se concentró. La capa acuosa residual se acidificó con 6 N HCl hasta pH 1. El precipitado se filtró, se lavó con agua y poca cantidad de hexano (el producto deseado se disolvió en hexano parcialmente). El sólido se secó en alto vacío durante 2 horas, se transfirió a un matraz en forma de pera, se enjuagó con tolueno 3x (para eliminar la humedad azeotrópicamente) y se secó nuevamente en alto vacío para proporcionar 1.80 g (96 %) de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico como un sólido blanco.

A una solución enfriada (0 °C) de amina (1.25 g, 6 mmol), clorhidrato de ({[3-(dimetilamino)propil]imino}-metiliden)(etil)amina (1.1 eq, 1.27 g, 6.61 mmol), (terc-butoxi)carbohidrazida (1.3 eq, 1.03 g, 7.81 mmol) y 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (1.3 eq, 1.06 g, 7.81 mmol) en DMF (20 mL) se añadió gota a gota DIPEA (4 eq, 3.11 g, 4.19 mmol, 24 mmol).

5 Después de 90 minutos, la LCMS demostró una conversión completa. La mezcla se vertió en agua y salmuera (1:1, 300 mL) y se extrajo con EtOAc (3x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 3.5 g de aceite amarillo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (80 g de SiO_2 , 0-50 % de EA en hexano). Rendimiento: 1.39 g (72 %) de 2-bromo-N'-[(terc-butoxi)carbonil]-1,3-
10 tiazol-5-carbohidrazida como un sólido blanco.

A una solución enfriada (0 °C) de 2-bromo-N'-[(terc-butoxi)carbonil]-1,3-tiazol-5-carbohidrazida (819 mg, 2.54 mmol) en DCM anhidro (7 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (15 eq, 38.1 mmol, 9.53 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a rt por 16 horas. La LCMS demostró una conversión completa. La mezcla se trató con una mezcla 1:3 de MTBE: hexano (50 mL). El precipitado se
15 filtró, se lavó con hexano y se secó en alto vacío. Rendimiento: 529.7 mg (80 %) de clorhidrato de 2-bromotiazol-5-carbohidrazida como un sólido blancuzco.

Una suspensión de 2-bromo-1,3-tiazol-5-carbohidrazida HCl (250 mg, 0.968 mmol) en THF anhidro (5 mL) se trató con trietilamina (6 eq, 588 mg, 0.81 mL, 5.81 mmol) seguido de anhídrido difluoroacético (2 eq, 344 mg, 0.215 mL, 1.94 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C por 21 horas.
20 La LCMS indicó el consumo total del material de partida, pero no mostró la masa deseada ni la masa de bromuro distintiva. Sin embargo, una muestra pequeña se hizo reaccionar con fenetilamina y la reacción proporcionó el producto Sn-Ar deseado. Esto confirmó que el bromuro estaba intacto. La mezcla se inactivó con agua (0.3 mL) y se concentró. El residuo se enjuagó con diclorometano y se evaporó. El proceso se repitió 4 veces. Se obtuvo un residuo de 1.28 g y
25 se purificó mediante cromatografía en columna (40 g de SiO_2 , 0-10 % de MeOH en

diclorometano). Rendimiento: 238.3 mg (82 %) de 2-bromo-N'-(2,2-difluoroacetil)tiazol-5-carbohidrazida como un sólido amarillo.

Una mezcla de 2-bromo-N'-(2,2-difluoroacetil)-1,3-tiazol-5-carbohidrazida (154 mg, 0.513 mmol) y reactivo Burgess (5 eq, 619 mg, 2.57 mmol) en THF anhidro (5 mL) se calentó en microondas a 150 °C durante 90 min. La LCMS demostró una conversión completa. El producto deseado no se ionizó bien y no se observó $[M+H]^+ = 282/284$ (sin embargo, en el paso anterior se demostró que el bromuro estaba intacto). El THF se retiró en el evaporador giratorio. El residuo se particionó en agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 146 mg de material crudo que se purificó por cromatografía en columna (12 g SiO_2 , 0-15 % EA en hexano). Rendimiento: 59.9 mg (41 %) de 2-(2-bromotiazol-5-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol como un sólido blanco.

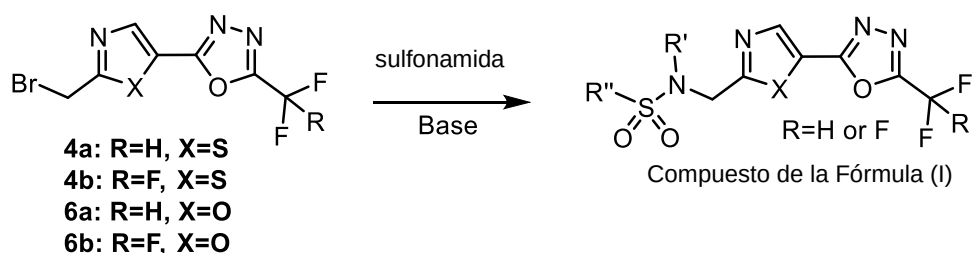
Una mezcla de 2-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (33.4 mg, 0.118 mmol), (4R)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (1.3 eq, 25 mg, 0.149 mmol) y carbonato de cesio (1.5 eq, 34.3 mg, 0.177 mmol) en dioxano (2 mL) se purgó con nitrógeno por 5 min. Se añadieron Xantphos (0.09 eq, 6.14 mg, 0.01062 mmol) y Tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0.1 eq, 13.6 mg, 0.0118 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min, se selló y se calentó en microondas a 125 °C durante 2 horas. La LCMS demostró una conversión completa. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 101 mg de sólido amarillo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (4 g de SiO_2 , 0-50 % de EA en hexano). Rendimiento: 15.6 mg (54 %) de (R)-3-(5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (**I-43**) como un sólido amarillo.

Una mezcla de 2-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (22.2 mg, 0.079 mmol), (4S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (1.3 eq, 15.4 mg, 0.0944 mmol) y carbonato de cesio (1.5 eq, 22.9 mg, 0.118 mmol) en dioxano (2 mL) se purgó con nitrógeno por 5 min. Se añadieron

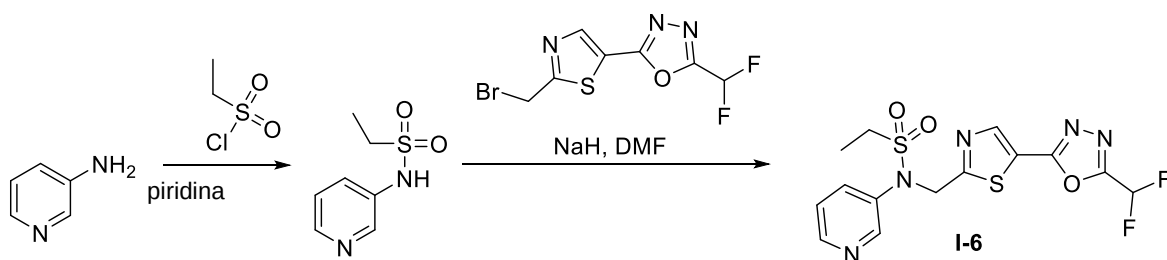
Xantphos (0.09 eq, 4.10 mg, 0.0071 mmol) y Tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0.1 eq, 9.10 mg, 0.0079 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min, se selló y se calentó en microondas a 125 °C durante 2 horas. La LCMS demostró una conversión completa. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar 60 mg de sólido amarillo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (4 g de SiO₂, 0-50 % de EA en hexano). Rendimiento: 14.6 mg (51 %) de (S)-3-(5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (**I-44**) como un sólido amarillo.

Los métodos descritos en el Ejemplo 3 también se usaron para preparar el compuesto **I-101**.

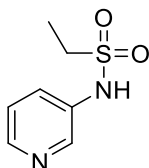
10 Ejemplo 4. Síntesis de compuestos de sulfonamida de la Fórmula (I)



Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridin-3-il)etanosulfonamida (Compuesto I-6).

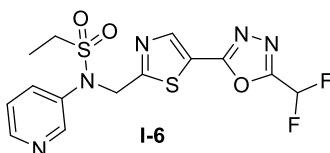


15 Paso 1: Preparación de N-(piridin-3-il)etanosulfonamida.



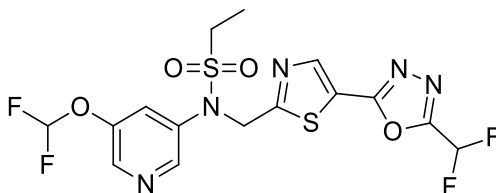
Se absorbió 3-aminopiridina (370 mg, 3.9 mmol) en DCM (15 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió piridina (0.35 mL, 4.3 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (0.4 mL, 0.43 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de salmuera saturada y después se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se filtró a través de MgSO₄ y después se concentró. El residuo se purificó en Combiflash (gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 17 %) como un polvo blanco.

Paso 2: Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridin-3-il)etanosulfonamida.

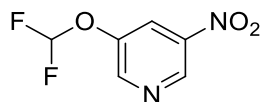


Se absorbió N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida (31 mg, 0.17 mmol) en DMF (0.4 mL) en un baño de hielo. Después se añadió hidruro de sodio (7 mg, 60 % en peso, 0.17 mmol) y la solución se agitó durante 30 min en el baño de hielo. Después se añadió una solución de 2-[2-(bromometil)-1,3-tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 31 mg, 0.17 mmol) en DMF (0.5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente 16 h. La TLC indicó que la reacción se completó. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH₄Cl saturada y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se filtró a través de MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó en Combiflash (gradiente de DCM/metanol) para proporcionar el compuesto del título.

Preparación de N-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]-N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]etanosulfonamida (Compuesto I-96).

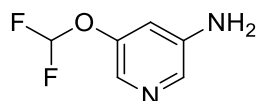


Paso 1: 3-(difluorometoxi)-5-nitropiridina



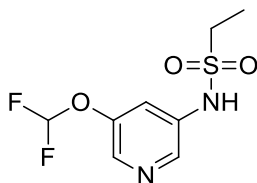
A una solución de 5-nitropiridin-3-ol (500 mg, 3.57 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió carbonato de potasio (1.48 g, 10.71 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 30 minutos y después se añadió 2-cloro-2,2-difluoro-acetato (1.4 g, 8.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 4 horas y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 10 – 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(difluorometoxi)-5-nitro-piridina (200 mg, 29 %) como un aceite amarillo.

10 Paso 2: 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina



A una solución de 3-(difluorometoxi)-5-nitro-piridina (150 mg, 0.80 mmol) en etanol (2 mL) se añadió paladio (10 % en carbono, 84 mg). Se agitó la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno a 15 psi por 2 horas y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina (150 mg, cruda) como un sólido amarillo.

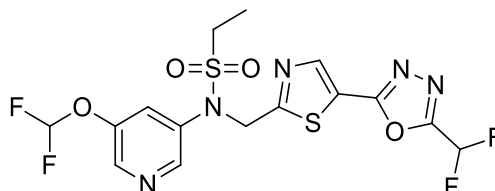
Paso 3: N-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)etanosulfonamida



A una solución de 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina (130 mg, 0.8 mmol) en piridina (2 mL) se añadió cloruro de etanosulfonilo (125 mg, 0.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-TLC (diclorometano:

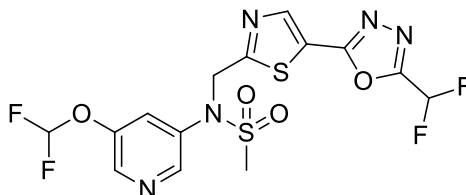
metanol = 10: 1) para proporcionar N-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida (200 mg, 98 %) como un sólido blanco.

Paso 4: N-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]-N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]etanosulfonamida (**Compuesto I-96**)



Preparado a partir de 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol de acuerdo con el método descrito para **I-6**. El producto crudo se purificó por RP-HPLC (50 – 80 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]-N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]etanosulfonamida (19.7 mg, 30 %) como un sólido blanco.

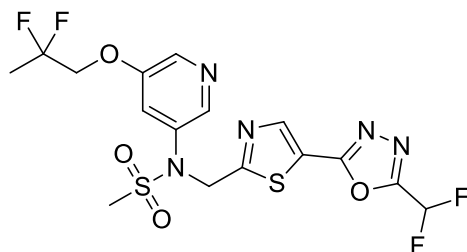
Preparación de N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida (I-147**)**



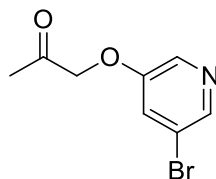
Preparado a partir de 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina y cloruro de metanosulfonilo de acuerdo con el método descrito para **I-6**. El producto crudo se purificó por RP-HPLC (35 a 65 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida (12 mg, 16 %) como un sólido amarillo claro.

Preparación de N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il]metanosulfonamida (I-224**)**

162

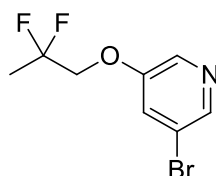


Paso 1: 1-((5-bromopiridin-3-il)oxi)propan-2-ona



A una mezcla de 5-bromopiridin-3-ol (2.0 g, 11.49 mmol) y 1-cloropropan-2-ona (1.3 g, 13.79 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (1.8 g, 12.64 mmol). Después de agitar a 20 °C por 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-[(5-bromo-3-piridil)oxi]propan-2-ona (2.6 g, 93 %) como un sólido marrón.

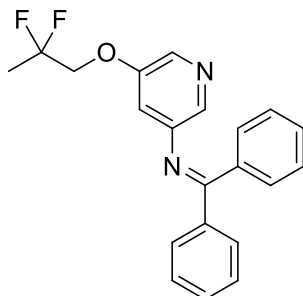
Paso 2: 3-bromo-5-(2,2-difluoropropoxi)piridina



A una solución de 1-[(5-bromo-3-piridil)oxi]propan-2-ona (2.4 g, 10.43 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (3.4 g, 20.86 mmol) a 0 °C. Luego se agitó la mezcla a 20 °C por 2 h y se vertió en agua helada (100 mL) cuidadosamente. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel

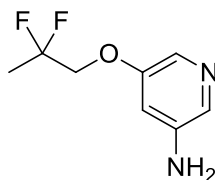
de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 13 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-5-(2,2-difluoropropoxi)piridina (1.85 g, 70 %) como un aceite amarillo.

Paso 3: 5-(2,2-difluoropropoxi)-N-(difenilmetileno)piridin-3-amina



- 5 A una solución de 3-bromo-5-(2,2-difluoropropoxi)piridina (1.9 g, 7.34 mmol) y difenilmetanimina (1.5 g, 8.07 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (1.1 g), (R)-(+)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno (457 mg, 0.73 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (336 mg, 0.37 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-[5-(2,2-difluoropropoxi)-3-piridil]-1,1-difenil-metanimina (2.64 g, 77 %) como un aceite amarillo.

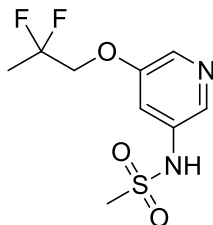
Paso 3: 5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-amina



- 15 A una solución de N-[5-(2,2-difluoropropoxi)-3-piridil]-1,1-difenil-metanimina (2.3 g, 6.64 mmol) en tetrahidrofurano (23 mL) se añadió ácido clorhídrico (2 M, 6.0 mL, 12.0 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se diluyó con agua (50 mL). La solución resultante se lavó con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa acuosa separada se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso (1 M) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos

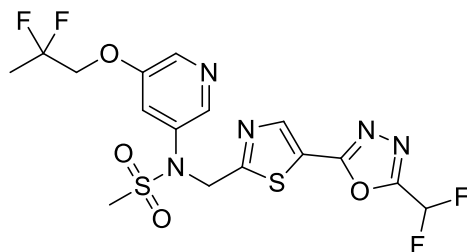
combinados se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-amina cruda (1.32 g, cruda) como un sólido amarillo.

Paso 4: N-[5-(2,2-difluoropropoxi)-3-piridil]metanosulfonamida



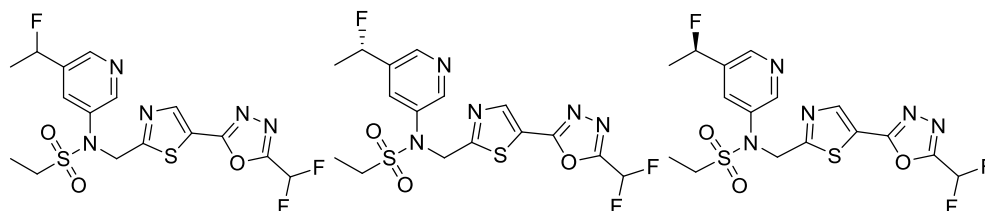
5 A una solución de 5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-amina (100 mg, 0.53 mmol) en piridina (1 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (73 mg, 0.64 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar N-[5-(2,2-difluoropropoxi)-3-piridil]metanosulfonamida (112 mg, 77 %) como un sólido amarillo.

10 Paso 5: N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il]metanosulfonamida

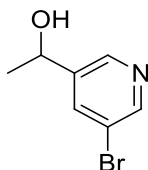


15 A una solución de 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 50 mg, 0.17 mmol) y N-[5-(2,2-difluoropropoxi)-3-piridil]metanosulfonamida (49 mg, 0.19 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió bicarbonato de sodio (35 mg, 0.42 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (35 a 65 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il]metanosulfonamida (26 mg, 32 %) como un aceite amarillo.

Preparación de N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(1-fluoroetil)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida (I-227); N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{5-[(1S)-1-fluoroetil]piridin-3-il}etano-1-sulfonamida (I-207) y N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{5-[(1R)-1-fluoroetil]piridin-3-il}etano-1-sulfonamida (I-208)

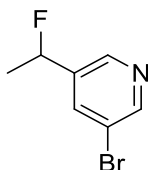


Paso 1: 1-(5-bromo-3-piridil)etanol



A una solución de 1-(5-bromo-3-piridil)etanona (3.0 g, 15.00 mmol) en metanol (30 mL) se añadió borohidruro de sodio (1.1 g, 30.00 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a 20 °C por 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) y agua (30 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-(5-bromo-3-piridil)etanol (2.80 g, 92 %) como un aceite incoloro.

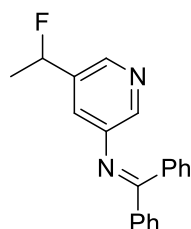
Paso 2: 3-bromo-5-(1-fluoroetil)piridina



A una solución de 1-(5-bromo-3-piridil)etanol (2.6 g, 12.87 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (2.9 g, 13.06 mmol) gota a gota a 0 °C bajo

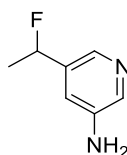
atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 h y se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL). Luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-5-(1-fluoroetil)piridina (1.78 g, 65 %) como un aceite amarillo claro.

Paso 3: N-[5-(1-fluoroetil)-3-piridil]-1,1-difenil-metanimina



A una solución de 3-bromo-5-(1-fluoroetil)piridina (1.8 g, 8.72 mmol) y difenilmetanimina (1.7 g, 9.60 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió (R)-(+)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno (543 mg, 0.87 mmol), terc-butoxido de sodio (838 mg, 8.72 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (399 mg, 0.44 mmol) a 20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C por 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-[5-(1-fluoroetil)-3-piridil]-1,1-difenil-metanimina (2.19 g, 73 %) como un aceite amarillo claro.

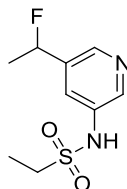
Paso 4: 5-(1-fluoroetil)piridin-3-amina



A una solución de N-[5-(1-fluoroetil)-3-piridil]-1,1-difenil-metanimina (500 mg, 1.64 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió ácido clorhídrico (1 M, 2.0 mL, 2.0 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 2 h y se diluyó con agua (10 mL). La solución se lavó con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa acuosa se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso

(1 M) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(1-fluoroetil)piridin-3-amina cruda (200 mg, 86 %) como un aceite amarillo claro.

Paso 5: N-[5-(1-fluoroetil)-3-piridil]etanosulfonamida



5

A una solución de 5-(1-fluoroetil)piridin-3-amina (200 mg, 1.43 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de etanosulfonilo (220 mg, 1.71 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar N-[5-(1-fluoroetil)-3-piridil]etanosulfonamida (236 mg, 71 %) como un sólido blanco.

10

Paso 6: N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(1-fluoroetil)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida y N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-[(1S)-1-fluoroetil]piridin-3-il]etano-1-sulfonamida y N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-[(1R)-1-fluoroetil]piridin-3-il]etano-1-sulfonamida

15

A una solución de N-[5-(1-fluoroetil)-3-piridil]etanosulfonamida (206 mg, 0.89 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.5 mL) se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (263 mg, 0.89 mmol) y bicarbonato de sodio (224 mg, 2.66 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 16 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (0 a 40 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(1-fluoroetil)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida (101.2 mg, 25 %) como un aceite marrón.

20

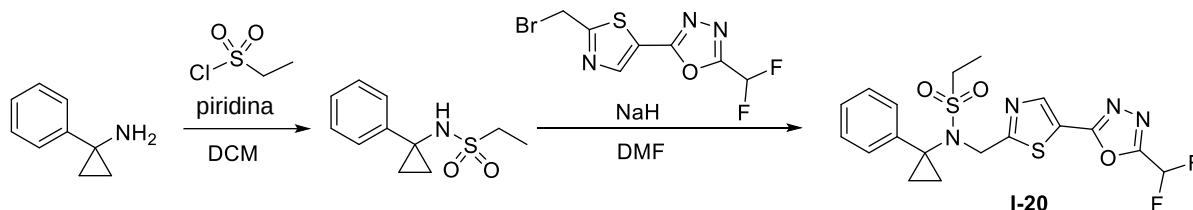
El racemato anterior (98 mg, 0.22 mmol) se separó adicionalmente por SFC para proporcionar, asignada de manera arbitraria:

N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{5-[(1R)-1-fluoroetil]piridin-3-il}etano-1-sulfonamida (Pico 1, tiempo de retención = 2.597 min) (11.1 mg, 11 %) como un aceite amarillo claro.

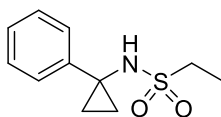
N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{5-[(1S)-1-fluoroetil]piridin-3-il}etano-1-sulfonamida (Pico 2, tiempo de retención = 2.689 min) (15.2 mg, 15 %) como un aceite amarillo claro.

Condición de SFC: Columna: (S,S)-Whelk-0-3 50iA4.6 mm I.D. 1.8 μ m, Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0.05 % de DEA); Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4.5 min y mantener 40 % durante 2.5 min, luego 5 % de B durante 1.5 min; Velocidad de flujo: 2.8 mL/min, temperatura de columna: 40 °C.

Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-fenilciclopropil)etanosulfonamida (Compuesto I-20).

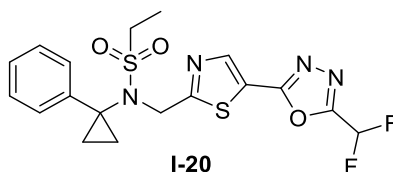


Paso 1: Preparación de N-(1-fenilciclopropil)etanosulfonamida.



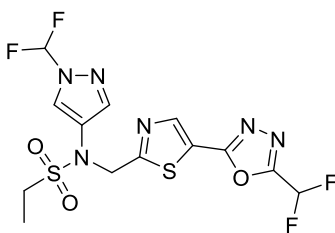
A un vial que contiene la 1-fenilciclopropan-1-amina disponible comercialmente (200 mg, 1.50 mmol) en DCM (1 mL) a temperatura ambiente, se añadió piridina (143 mg, 1.80 mmol) y después cloruro de etanosulfonilo (232 mg, 1.80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se inactivó con 1 N de HCl, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/hexano, 0:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite, 95 mg (28.1 %).

Paso 2: N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-fenilciclopropil)etanosulfonamida.

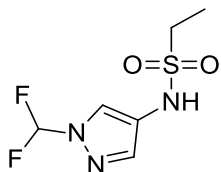


A un vial que contiene NaH (7.29 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 0.18 mmol) en DMF a 0 °C se añadió una solución de N-(1-fenilciclopropil)etanosulfonamida del Paso 1 en DMF (45 mg, 0.20 mmol) gota a gota. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente por 10 min, la mezcla se añadió gota a gota a una solución fría de 2-[2-(bromometil)-1,3-tiazol-5-il]-5-(difluorometil)1,3,4-oxadiazol (**4a**, 40 mg, 0.14 mmol) en DMF en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó después y se calentó hasta temperatura ambiente durante 4 h, después se inactivó con NH₄Cl saturado acuoso y se añadió EtOAc, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/hexano, 0:1 a 3:2) para proporcionar un sólido marrón claro, 22 mg (37 %).

Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)etanosulfonamida (Compuesto I-48).

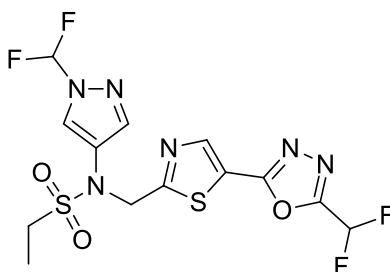


Paso 1: N-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]etanosulfonamida



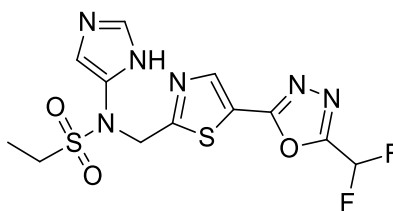
A una solución de 1-(difluorometil)pirazol-4-amina (100 mg, 0.75 mmol) en piridina (2 mL) se añadió cloruro de etanosulfonilo (116 mg, 0.90 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-TLC (diclorometano: metanol = 20: 1) para proporcionar N-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]etanosulfonamida (100 mg, 59 %) como un sólido rojo.

Paso 2: N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)etanosulfonamida (**Compuesto I-48**).

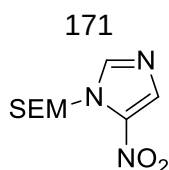


A una solución de 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 17 mg, 0.06 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.2 mL) se añadió bicarbonato de sodio (15 mg, 0.17 mmol) y N-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]etanosulfonamida (19 mg, 0.08 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (22 - 55 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]etanosulfonamida (14.1 mg, 56 %) como un sólido amarillo.

Preparación de N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(1H-imidazol-5-il)etano-1-sulfonamida (I-235)



Paso 1: trimetil-[2-[(5-nitroimidazol-1-il)metoxi]etil]silano

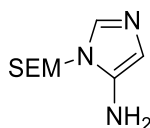


A una solución de 5-nitro-1H-imidazol (2.0 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 1.1 g, 28 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h y después se añadió 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (3.5 g, 21 mmol). La

5 mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h y se inactivó mediante la adición de agua (5 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar trimetil-[2-[(5-nitroimidazol-1-

10 il)metoxi]etil]silano (3.75 g, 83 %) como un sólido amarillo.

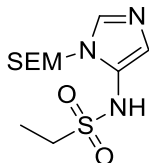
Paso 2: 3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-4-amina



A una solución de trimetil-[2-[(5-nitroimidazol-1-il)metoxi]etil]silano (1.0 g, 4 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió paladio (10 % en carbono, 437 mg, 0.41 mmol). La mezcla se

15 hidrogenó (15 psi) a 20 °C durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida para proporcionar 3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-4-amina cruda (800 mg, cruda) como un aceite marrón negro utilizado tal como es en la siguiente etapa.

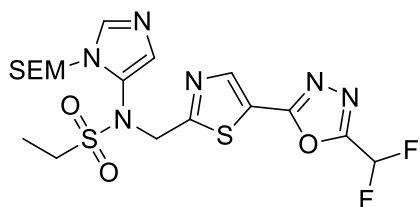
Paso 3: N-[3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-4-il]etanosulfonamida



20 A una solución de 3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-4-amina (800 mg, 3.75 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió cloruro de etanosulfonilo (579 mg, 4.50 mmol) y piridina (890

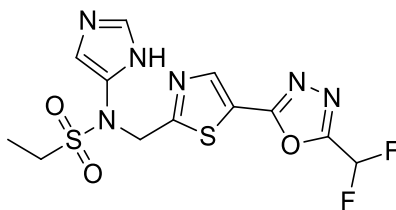
mg, 11.25 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 2 h y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar N-[3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-4-il]etanosulfonamida (53 mg, 4 %) como un sólido amarillo claro.

- 5 Paso 4: N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-[3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-4-il]etanosulfonamida



- 10 A una solución de N-[3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-4-il]etanosulfonamida (50 mg, 0.16 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 80 mg, 0.27 mmol) y bicarbonato de sodio (34 mg, 0.41 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 20: 1) para proporcionar N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-[3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-4-il]etanosulfonamida (65 mg, 46 %) como un sólido amarillo.

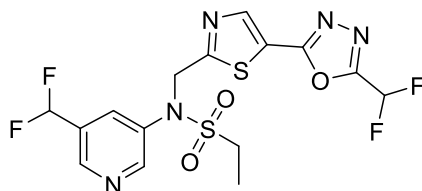
- 15 Paso 5: N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(1H-imidazol-5-il)etano-1-sulfonamida



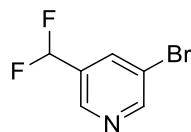
- 20 A una solución de N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-[3-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-4-il]etanosulfonamida (59 mg, 0.11 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (6 mL) se añadió ácido trifluoroacético (129 mg, 1.13 mmol). La mezcla se

agitó a 20 °C por 16 h y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (20 a 50 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(1H-imidazol-5-il)etano-1-sulfonamida (9.7 mg, 22 %) como un sólido amarillo claro.

5 Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-(difluorometil)piridin-3-il)etanosulfonamida (Compuesto I-60).

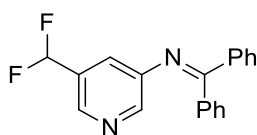


Paso 1: 3-bromo-5-(difluorometil)piridina



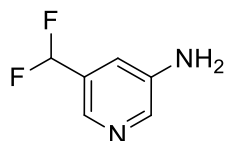
10 A una solución de 5-bromopiridina-3-carbaldehído (500 mg, 2.7 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (867 mg, 5.38 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó por 2 horas. Después de inactivarse mediante la adición de agua (50 mL) cuidadosamente, la reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-5-(difluorometil)piridina (370 mg, 66 %) como un sólido amarillo.

Paso 2: N-[5-(difluorometil)-3-piridil]-1,1-difenil-metanimina



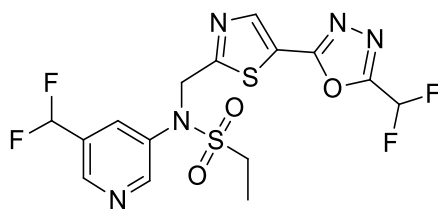
Una mezcla de 3-bromo-5-(difluorometil)piridina (300 mg, 1.44 mmol), difenilmetanimina (262 mg, 1.44 mmol), BINAP (90 mg, 0.14 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66 mg, 0.07 mmol) y terc-butóxido de sodio (139 mg, 1.44 mmol) en tolueno (2 mL) se agitó a 80 °C por 16 horas bajo protección de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-[5-(difluorometil)-3-piridil]-1,1-difenil-metanimina (300 mg, 68 %) como un sólido amarillo.

Paso 3: 5-(difluorometil)piridin-3-amina



Una solución de N-[5-(difluorometil)-3-piridil]-1,1-difenil-metanimina (300 mg, 0.97 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y ácido clorhídrico (1M en agua, 2 mL) se agitó a 20 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y después se lavó con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa acuosa se ajustó a pH = 11 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso (1.0 M) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida para proporcionar 5-(difluorometil)piridin-3-amina cruda (112 mg, 80 %) como un sólido amarillo.

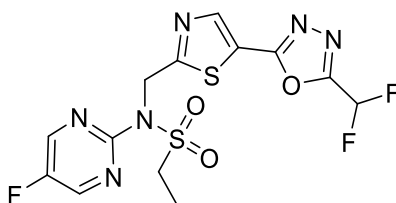
Paso 4: N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-(difluorometil)piridin-3-il)etanosulfonamida (**Compuesto I-60**)



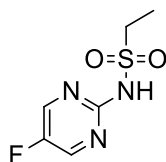
Preparado a partir del 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol como se describió anteriormente para **I-6**. El producto crudo se purificó por RP-HPLC (30 – 60 % de acetonitrilo en agua y 0.05 % de hidróxido de amonio) para proporcionar N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-[5-(difluorometil)-3-piridil]etanosulfonamida (4.9 mg, 16 %)

5 como un sólido blanco.

Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)etanosulfonamida (Compuesto I-81).



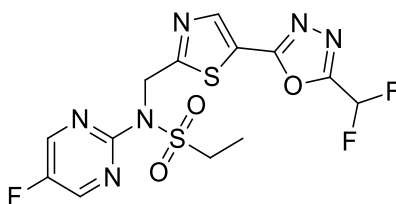
Paso 1: N-(5-fluoropirimidin-2-il)etanosulfonamida



Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (150 mg, 1.13 mmol), etanosulfonamida (148 mg, 1.36 mmol) y carbonato de cesio (922 mg, 2.83 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3 mL) se agitó a 100 °C por 16 horas y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (10 - 40 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % ácido fórmico) para proporcionar N-(5-fluoropirimidin-2-il)etanosulfonamida (63 mg, 27 %) como un sólido blanco.

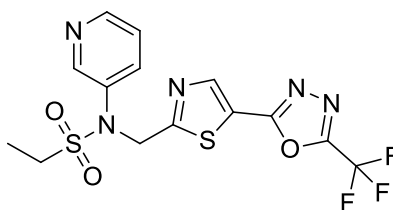
15

Paso 2: N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)etanosulfonamida (**Compuesto I-81**).

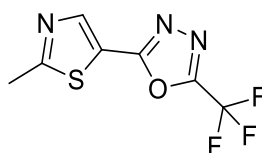


Una mezcla de N-(5-fluoropirimidin-2-il)etanosulfonamida (12 mg, 0.06 mmol), 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 15 mg, 0.05 mmol) y carbonato de potasio (21 mg, 0.15 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se agitó a 20 °C por 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (44 - 74 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-(5-fluoropirimidin-2-il)etanosulfonamida (9.9 mg, 46 %) como un sólido amarillo.

Preparación de N-(piridin-3-il)-N-([5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)etano-1-sulfonamida (I-119)

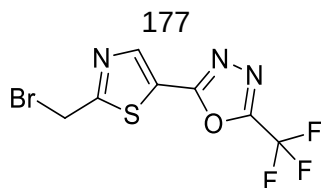


Paso 1: 2-(2-metiltiazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol



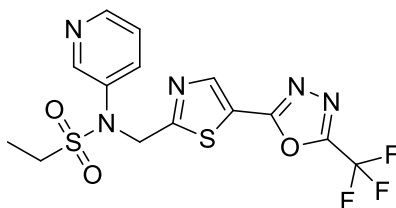
A una solución de 2-metiltiazol-5-carbohidrazida (3.5 g, 22.27 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (18.7 g, 89.06 mmol) y trietilamina (22.5 g, 222.66 mmol). Después de agitar a 70 °C por 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-metiltiazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (2.2 g, 39 %) como un sólido amarillo.

Paso 2: 2-(2-(bromometil)tiazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol



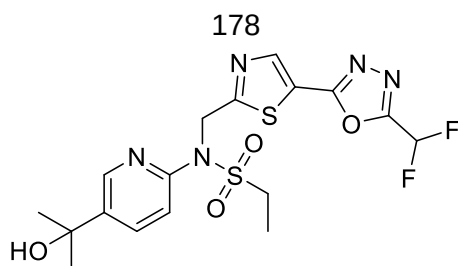
A una solución de 2-(2-metiltiazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (2.3 g, 9.78 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) se añadió N-bromosuccinimida (2.6 g, 14.67 mmol) y azodiisobutironitrilo;azobisisobutironitrilo (161 mg, 0.98 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C por 12 h y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-[2-(bromometil)thiazol-5-il]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (1.11 g, 35 %) como un sólido amarillo.

Paso 3: N-(piridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida

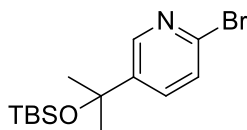


A una solución de N-(3-piridil)etanosulfonamida (28 mg, 0.15 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió bicarbonato de sodio (32 mg, 0.38 mmol) y 2-[2-(bromometil)thiazol-5-il]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4b**, 40 mg, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (45 a 75 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-(piridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida (7.0 mg, 13 %) como un sólido amarillo.

Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-N-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)etanosulfonamida (Compuesto I-102)

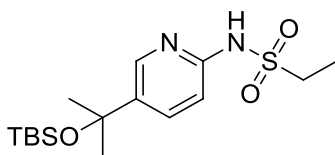


Paso 1: [1-(6-bromo-3-piridil)-1-metil-etoxi]-terc-butil-dimetil-silano



A una solución de 2-(6-bromo-3-piridil)propan-2-ol (70 mg, 0.32 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió 2,6-lutidina (69 mg, 0.65 mmol) y [terc-butil(dimetil)silil] trifluorometanosulfonato (128 mg, 0.49 mmol). Después de agitarse a 20 °C por 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar [1-(6-bromo-3-piridil)-1-metil-etoxi]-terc-butil-dimetil-silano (70 mg, 65 %) como un aceite incoloro.

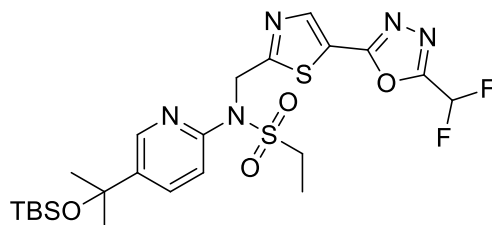
Paso 2: N-[5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-metil-etil]-2-piridil]etanosulfonamida



A una solución de [1-(6-bromo-3-piridil)-1-metil-etoxi]-terc-butil-dimetil-silano (160 mg, 0.48 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadió etanosulfonamida (159 mg, 1.45 mmol), carbonato de cesio (789 mg, 2.42 mmol), Xantphos (56 mg, 0.10 mmol) y Pd₂(dba)₃ (44 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar N-[5-

[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-metil-etil]-2-piridil]etanosulfonamida (71 mg, 38 %) como un sólido amarillo.

Paso 3: N-[5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-metil-etil]-2-piridil]-N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]etanosulfonamida

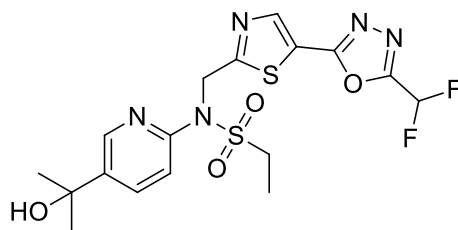


5

A una solución de N-[5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-metil-etil]-2-piridil]etanosulfonamida (68 mg, 0.19 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 73 mg, 0.25 mmol) y bicarbonato de sodio (48 mg, 0.57 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 6 horas y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-[5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-metil-etil]-2-piridil]-N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]etanosulfonamida (13 mg, 11 %) como un aceite amarillo.

Paso 4: N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)etanosulfonamida (**Compuesto I-102**)

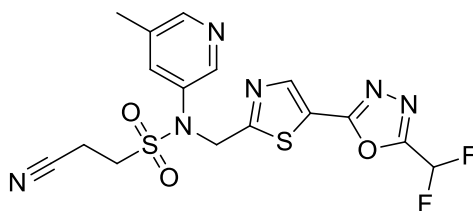


A una solución de N-[5-[1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-metil-etil]-2-piridil]-N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]etanosulfonamida (10 mg, 0.02 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (154 mg, 1.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-

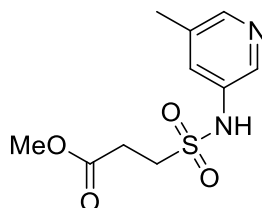
20

HPLC (35 - 65 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-piridil]etanosulfonamida (5.8 mg, 72 %) como un sólido blanco.

Preparación de 2-ciano-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-metilpiridin-3-il)etano-1-sulfonamida (I-219)

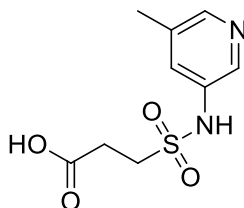


Paso 1: 3-[(5-metil-3-piridil)sulfamoil] propanoato de metilo



A una solución de 5-metilpiridin-3-amina (400 mg, 3.70 mmol) en piridina (6 mL) se añadió 3-clorosulfonilpropanoato de metilo (966 mg, 5.18 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar 3-[(5-metil-3-piridil)sulfamoil] propanoato de metilo (440 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro.

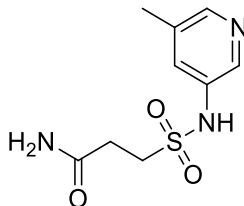
Paso 2: ácido 3-[(5-metil-3-piridil) sulfamoil] propanoico



A una solución de 3-[(5-metil-3-piridil) sulfamoil] propanoato de metilo (390 mg, 1.51 mmol) en metanol (6 mL) se añadió hidróxido de sodio (181 mg, 4.53 mmol) en agua (2 mL). La mezcla se agitó a 20 °C por 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH = 3 mediante

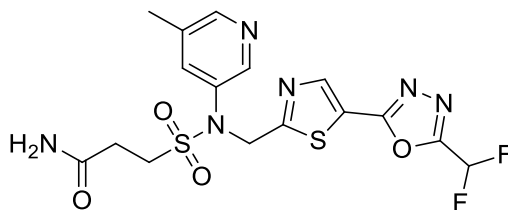
la adición de ácido clorhídrico (1 M) y se filtró para proporcionar ácido 3-[(5-metil-3-piridil)sulfamoil] propanoico crudo (213 mg, crudo) como un sólido amarillo claro.

Paso 3: 3-[(5-metil-3-piridil)sulfamoil] propanamida



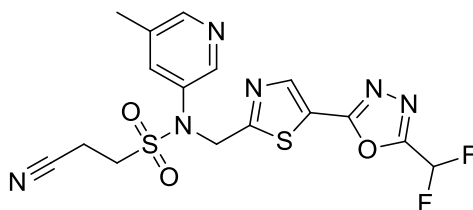
- 5 A una solución de ácido 3-[(5-metil-3-piridil)sulfamoil] propanoico (203 mg, 0.83 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se añadió hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (632 mg, 1.66 mmol), cloruro de amonio (178 mg, 3.32 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1.1 g, 8.31 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (0 a 15 % acetonitrilo en agua y 0.05 %
10 de NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) para proporcionar ácido 3-[(5-metil-3-piridil)sulfamoil]propanoico (213 mg, crudo) como un sólido amarillo claro.

Paso 4: 3-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil-(5-metil-3-piridil)sulfamoil]propanamida



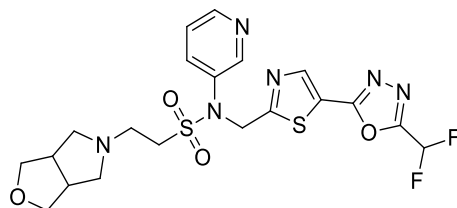
- 15 A una solución de 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 43 mg, 0.14 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió 3-[(5-metil-3-piridil)sulfamoil]propanamida (42 mg, 0.17 mmol) y bicarbonato de sodio (36 mg, 0.43 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar 3-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil-(5-
20 metil-3-piridil)sulfamoil]propanamida (12 mg, 15 %) como un sólido amarillo.

Paso 5: 2-ciano-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-metilpiridin-3-il)etano-1-sulfonamida

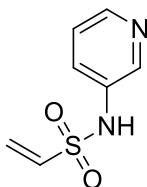


A una solución de 3-(N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-metilpiridin-3-il)sulfamoil)propanamida (12 mg, 0.03 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió reactivo Burgess (37 mg, 0.16 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 2 h y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (16 a 56 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 2-ciano-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-metilpiridin-3-il)etano-1-sulfonamida (1.4 mg, 12 %) como un sólido amarillo claro.

Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridin-3-il)-2-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)etano-1-sulfonamida (I-174)



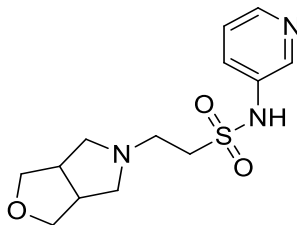
Paso 1: N-(3-piridil)etenosulfonamida



A una solución de cloruro de etenosulfonilo (70 mg, 0.55 mmol) y piridin-3-amina (52 mg, 0.55 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió trietilamina (62 mg, 0.61 mmol) a -78 °C bajo atmósfera

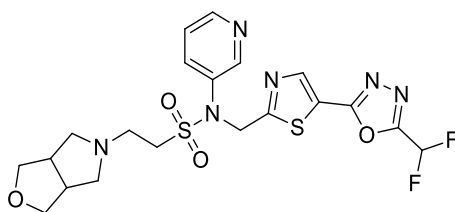
de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 h y luego a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción debía usarse directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: 2-(1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il)-N-(3-piridil)etanosulfonamida



- 5 A la solución anterior de N-(3-piridil)etanosulfonamida en diclorometano (2 mL) se añadió clorhidrato de 3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (69 mg, 0.46 mmol) y trietilamina (71 mg, 0.71 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C por 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar 2-(1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il)-N-(3-piridil)etanosulfonamida (30 mg, 29 %) como un aceite amarillo claro.

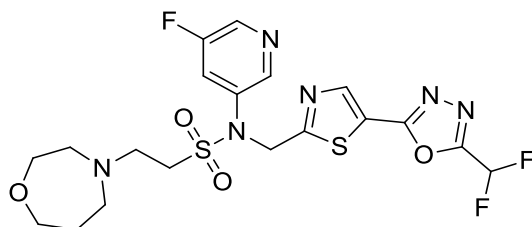
Paso 3: N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridin-3-il)-2-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)etano-1-sulfonamida



- 15 A una solución de 2-(1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il)-N-(3-piridil)etanosulfonamida (25 mg, 0.08 mmol) y 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 25 mg, 0.08 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.3 mL) se añadió bicarbonato de sodio (21 mg, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 3 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (0 a 40 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-

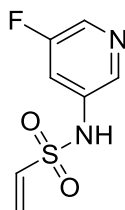
N-(piridin-3-il)-2-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)etano-1-sulfonamida (3.1 mg, 7 %) como un aceite amarillo claro.

Preparación de N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etano-1-sulfonamida (I-186)



5

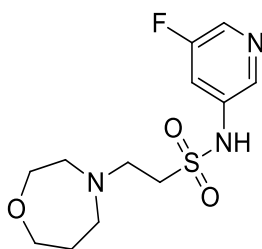
Paso 1: N-(5-fluoro-3-piridil)etenosulfonamida



A una solución de cloruro de etenosulfonilo (100 mg, 0.79 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió 5-fluoropiridin-3-amina (88 mg, 0.79 mmol) y trietilamina (159 mg, 1.58 mmol) a -78 °C.

La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó por 30 minutos. La mezcla de reacción debía usarse directamente en el siguiente paso sin tratamiento adicional.

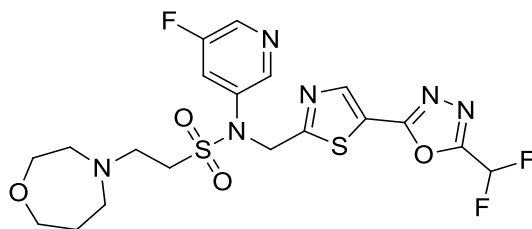
Paso 2: N-(5-fluoro-3-piridil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etanosulfonamida



A la solución anterior se añadió 1,4-oxazepano (60 mg, 0.59 mmol) y trietilamina (50 mg, 0.49 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 2 h y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 20: 1) para proporcionar N-(5-fluoro-3-piridil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etanosulfonamida (57 mg, 37 %) como un aceite incoloro.

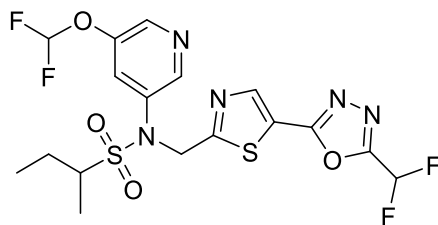
15

Paso 3: N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etano-1-sulfonamida

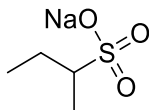


A una solución de N-(5-fluoro-3-piridil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etanosulfonamida (57 mg, 0.18 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 55 mg, 0.19 mmol) y bicarbonato de sodio (47 mg, 0.56 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC (0 a 40 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etano-1-sulfonamida (12.6 mg, 12 %) como un aceite amarillo.

Preparación de N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)butano-2-sulfonamida (I-177)



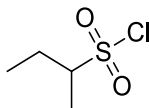
Paso 1: sec-butilsulfoniloxisodio



A una solución de 2-bromobutano (5.0 g, 36.49 mmol) en agua (50 mL) se añadió sulfato de sodio (5.1 g, 40.14 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó con cloroformo y se filtró para proporcionar sec-

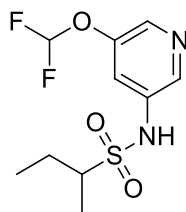
butilsulfoniloxisodio crudo (8.8 g, crudo) como un sólido blanco usado en el siguiente paso tal como estaba.

Paso 2: cloruro de butano-2-sulfonilo



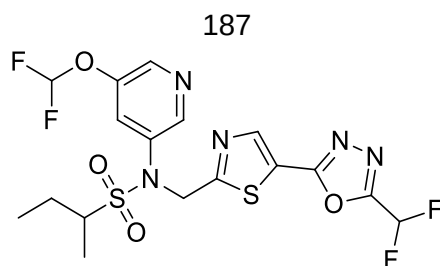
- 5 A una solución de sec-butilsulfoniloxisodio (8 g, 49.95 mmol) en cloruro de tionilo (25 mL) se añadió N,N-dimetilformamida (233 mg, 3.19 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó con cloroformo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de butano-2-sulfonilo (3 g, crudo) como un aceite amarillo usado en la siguiente etapa tal como estaba.

10 Paso 3: N-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]butano-2-sulfonamida



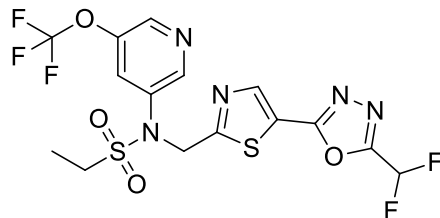
- A una solución de 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina (2 g, 12.49 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de butano-2-sulfonilo (2.74 g, 17.49 mmol) y piridina (2.96 g, 37.47 mmol). Después de agitar a 25 °C durante 3 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (25 a 70 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]etanosulfonamida (790 mg, 20 %) como un sólido blanco.

Paso 4: N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)butano-2-sulfonamida

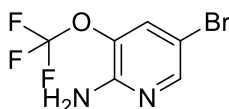


A una solución de 2-[2-(bromometil)thiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 349 mg, 1.18 mmol) en acetona (3 mL) se añadió N-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]butano-2-sulfonamida (300 mg, 1.07 mmol) y carbonato de potasio (444 mg, 3.21 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1.5 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (40 a 70 % de acetonitrilo en agua y 0.1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-([5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)butano-2-sulfonamida **318** (268.4 mg, 51 %) como un sólido amarillo.

Preparación de N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]thiazol-2-il]metil]-N-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida (1-267**)**

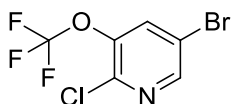


Paso 1: 5-bromo-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina



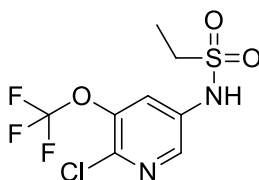
A una solución de 3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina (900 mg, 5.05 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió N-bromosuccinimida (1.4 g, 7.58 mmol). Después de agitar a 25 °C por 0.5 hora, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 6 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina (**1-14** g, 84 %) como un sólido marrón.

Paso 2: 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometoxi)piridina



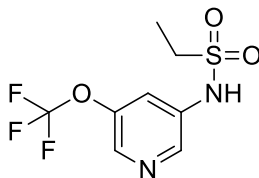
A una solución de 5-bromo-3-(trifluorometoxi)piridin-2-amina (1.1 g, 4.44 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió clorotrimetilsilano (4.3 g, 39.92 mmol). Después de agitar a 25 °C por 0.5 hora, se añadió nitrito de isopentilo (1.6 g, 13.31 mmol) gota a gota. Después de agitar a 25 °C por 2 horas, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometoxi)piridina (955 mg, 71 %) como un aceite incoloro.

10 Paso 3: N-[6-cloro-5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida



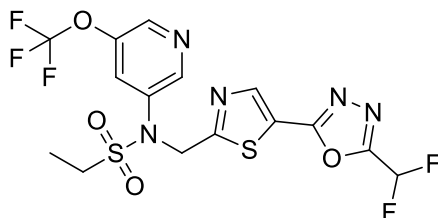
A una solución de etanosulfonamida (79 mg, 0.72 mmol) y 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometoxi)piridina (200 mg, 0.72 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió Xantphos Pd G3 (69 mg, 0.07 mmol) y carbonato de cesio (589 mg, 1.81 mmol). Después de agitar a 110 °C por 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar N-[6-cloro-5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida (38 mg, 16 %) como un aceite amarillo.

Paso 4: N-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida



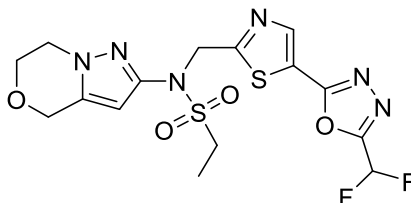
A una solución de N-[6-cloro-5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida (38 mg, 0.12 mmol) en metanol (1 mL) se añadió paladio (13 mg, 0.01 mmol, 10 % en carbono). Después de agitar a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno (15 psi) por 2 horas, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida cruda (30 mg, cruda) como un sólido amarillo.

Paso 5: N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida

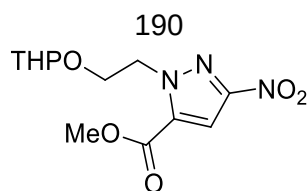


A una solución de N-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida (20 mg, 0.07 mmol) y 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 20 mg, 0.07 mmol) en acetona (1 mL) se añadió carbonato de potasio (28 mg, 0.20 mmol). Después de agitar a 25 °C por 1 hora, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (35 a 65 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-N-[5-(trifluorometoxi)-3-piridil]etanosulfonamida (8.5 mg, 25 %) como un sólido amarillo.

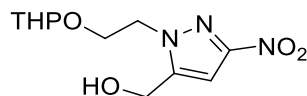
Preparación de N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}etano-1-sulfonamida (I-231)



Paso 1: 5-nitro-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)pirazol-3-carboxilato de metilo

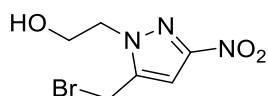


A una solución de 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2.0 g, 11.69 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (10 mL) se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidropiran (2.0 g, 9.35 mmol) y carbonato de potasio (1.6 g, 11.69 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-nitro-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)pirazol-3-carboxilato de metilo (2.2 g, 63 %) como un aceite amarillo. Paso 2: [5-nitro-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)pirazol-3-il]metanol



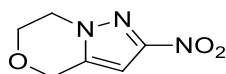
A una solución de 5-nitro-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)pirazol-3-carboxilato de metilo (2.2 g, 7.35 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió borohidruro de litio (240 mg, 11.03 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 20 °C por 3 h, la reacción se inactivó mediante la adición de metanol (10 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar [5-nitro-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)pirazol-3-il]metanol (1.4 g, 70 %) como un aceite amarillo.

Paso 3: 2-[5-(bromometil)-3-nitro-pirazol-1-il]etanol



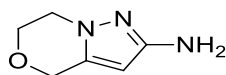
A una solución de [5-nitro-2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietil)pirazol-3-il]metanol (1.4 g, 5.16 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió piridina (408 mg, 5.16 mmol), tetrabromometano (3.4 g, 10.32 mmol) y trifenilfosfina (2.7 g, 10.32 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 17 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo), seguido por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para proporcionar 2-[5-(bromometil)-3-nitro-pirazol-1-il]etanol (180 mg, 14 %) como un sólido blanco.

Paso 4: 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina



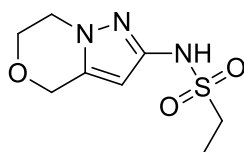
A una solución de 2-[5-(bromometil)-3-nitro-pirazol-1-il]etanol (140 mg, 0.56 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 25 mg, 0.62 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 20 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para proporcionar 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (34 mg, 33 %) como un sólido blanco.

Paso 5: 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina



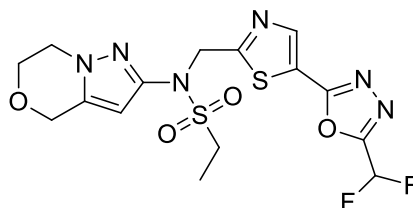
A una solución de 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (24 mg, 0.1 mmol) en etanol (2.5 mL) y agua (1 mL) se añadió hierro (48 mg, 0.85 mmol) y cloruro de amonio (91 mg, 1.70 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (15 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida para proporcionar 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (13 mg, 66 %) como un sólido amarillo.

Paso 6: N-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)etanosulfonamida



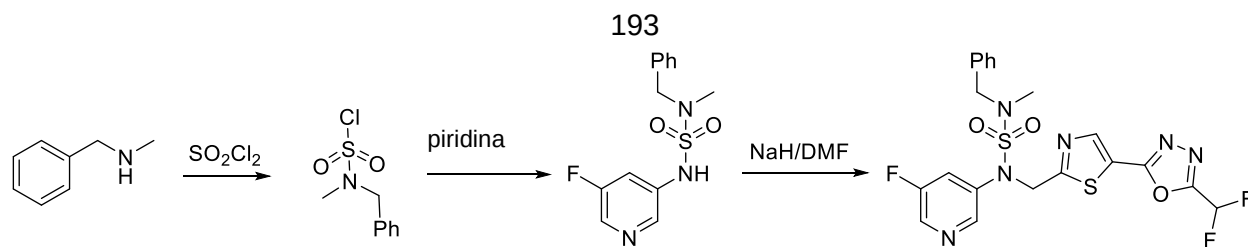
A una solución de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (22 mg, 0.16 mmol) en piridina (0.5 mL) se añadió cloruro de etanosulfonilo (24 mg, 0.19 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 2 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar N-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)etanosulfonamida (24 mg, 53 %) como un sólido blanco.

Paso 7: N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}etano-1-sulfonamida



A una solución de 2-[2-(bromometil)thiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 25 mg, 0.08 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se añadió N-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)etanosulfonamida (21 mg, 0.09 mmol) y bicarbonato de sodio (21 mg, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (30 a 60 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}etano-1-sulfonamida (10.9 mg, 28 %) como un aceite amarillo.

Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-1'-bencil-1'-metilamino-sulfonamida (Compuesto I-29).



Paso 1: cloruro de *N*-Bencil-*N*-metilsulfamoil

A una solución de cloruro de sulfurilo (1.11 g, 8.25 mmol) en diclorometano (10 mL) a -10 °C se añadió *N*-metil-*N*-bencilamina (1.00 g, 8.25 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó después de 30 min y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 5 h. Se lavó con agua, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo crudo resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Paso 2: *N*-Bencil-*N*-metil-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]sulfonamida

La mitad del material crudo anterior se mezcló con 5-fluoro-3-piridin-amina (196 mg, 0.89 mmol) y piridina (106 mg, 1.34 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado. El residuo orgánico se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/EtOAc, 1:0 a 1:1) para proporcionar un sólido blanco (25 mg, 9.5 %). LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ 296.

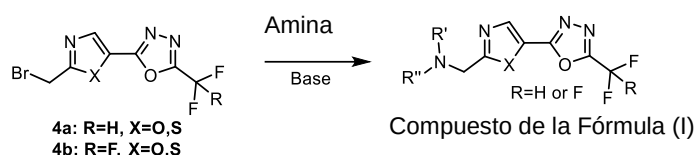
Paso 3: *N*-((5-(5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-*N*-(5-fluoropiridin-3-il)-1'-bencil-1'-metilamino-sulfonamida

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento experimental que se describió en la preparación de *N*-((5-(5-difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil-*N*-(1-fenilciclopropoil)etanosulfonamida (**I-20**), empleando la *N*-bencil-*N*-metil-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]sulfonamida anterior en su lugar (36 % de rendimiento).

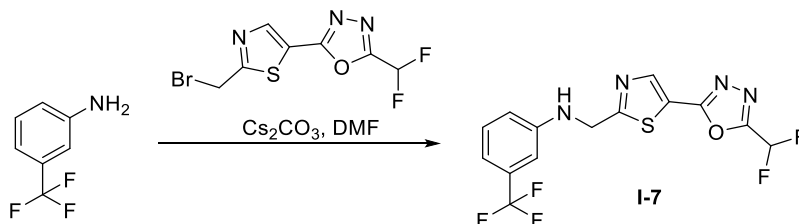
Los métodos descritos anteriormente en el Ejemplo 4 también se usaron para preparar los siguientes compuestos: **I-2**, **I-3**, **I-4**, **I-5**, **I-9**, **I-10**, **I-13**, **I-14**, **I-15**, **I-16**, **I-17**, **I-22**, **I-23**, **I-24**, **I-25**, **I-27**, **I-30**, **I-31**, **I-32**, **I-33**, **I-34**, **I-35**, **I-36**, **I-37**, **I-38**, **I-39**, **I-40**, **I-46**, **I-47**, **I-49**, **I-50**, **I-51**, **I-52**, **I-53**, **I-54**, **I-55**, **I-56**, **I-57**, **I-58**, **I-59**, **I-61**, **I-62**, **I-63**, **I-64**, **I-65**, **I-66**, **I-67**, **I-68**, **I-69**, **I-70**, **I-74**, **I-75**, **I-76**,

I-77, I-78, I-79, I-80, I-87, I-88, I-89, I-90, I-91, I-92, I-93, I-94, I-95, I-97, I-98, I-99, I-100, I-103, I-104, I-105, I-106, I-107, I-108, I-109, I-110, I-111, I-112, I-113, I-114, I-115, I-116, I-117, I-118, I-120, I-121, I-122, I-123, I-125, I-126, I-127, I-128, I-129, I-130, I-131, I-132, I-133, I-134, I-136, I-137, I-138, I-139, I-140, I-141, I-145, I-146, I-148, I-149, I-150, I-151, I-152, I-153, I-155, I-156, I-157, I-158, I-159, I-160, I-161, I-162, I-163, I-164, I-165, I-166, I-167, I-168, I-169, I-170, I-178, I-179, I-180, I-181, I-182, I-183, I-184, I-187, I-188, I-189, I-190, I-191, I-192, I-193, I-194, I-196, I-197, I-201, I-202, I-203, I-204, I-205, I-206, I-211, I-212, I-213, I-214, I-215, I-216, I-217, I-218, I-220, I-221, I-222, I-223, I-225, I-226, I-228, I-229, I-230, I-232, I-233, I-234, I-236, I-237, I-238, I-239, I-240, I-241, I-242, I-243, I-244, I-265, I-266, y I-268.

10 Ejemplo 5. Síntesis de compuestos de amina/anilina de la Fórmula (I)



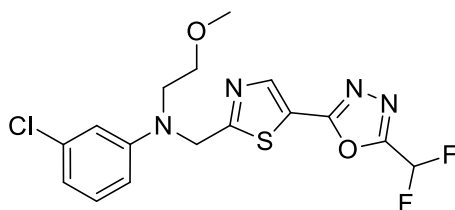
Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (Compuesto I-7).



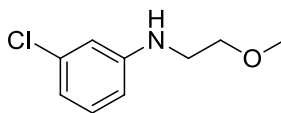
15 Se absorbió 2-[2-(bromometil)-1,3-tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 150 mg, 0.51 mmol) en DMF (1 mL) con carbonato de cesio (330 mg, 0.20 mmol) y luego se le añadió 3-trifluorometilanilina (75 μ L, 0.60 mmol). La solución se oscureció inmediatamente y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se completó. La solución se diluyó con EtOAc y después se lavó con agua. La capa orgánica se filtró a través de MgSO_4 y se

20 concentró. El residuo se purificó en Combiflash (gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 39 %) como un aceite.

Preparación de 3-cloro-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(2-metoxietil)anilina (I-142)



Paso 1: 3-cloro-N-(2-metoxietil)anilina



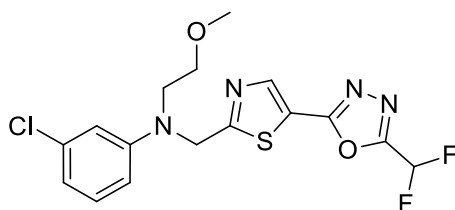
5

A una solución de 3-cloroanilina (500 mg, 3.92 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 220 mg, 5.49 mmol) y 1-bromo-2-metoxi-etano (817 mg, 5.88 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h y se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se

10 secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (45 a 75 % de acetonitrilo en agua y 0.05 %hidróxido de amonio +10 mM bicarbonato de amonio) para proporcionar 3-cloro-N-(2-metoxietil)anilina (264 mg, 36 %) como un aceite incoloro.

Paso 2: 3-cloro-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(2-metoxietil)anilina

15

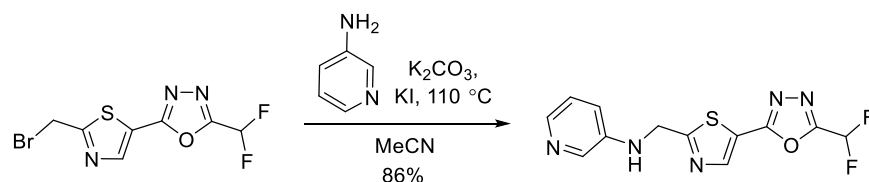


A una solución de 3-cloro-N-(2-metoxietil)anilina (19 mg, 0.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 60 mg, 0.2 mmol) y bicarbonato de sodio (26 mg, 0.3 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se filtró. El

filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (20 a 70 % de acetonitrilo en agua y 10 mM bicarbonato de amonio) para proporcionar 3-cloro-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(2-metoxietil)anilina (13.7 mg, 33 %) como un sólido blanco.

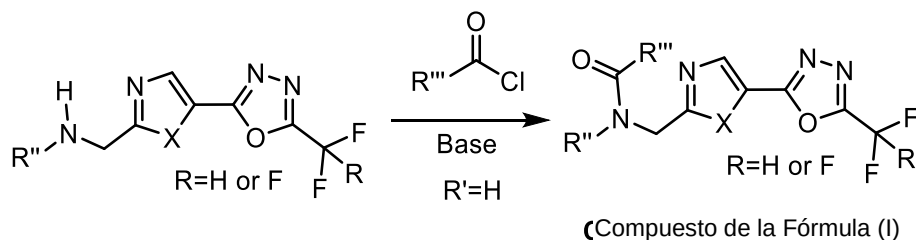
- 5 El método descrito en el Ejemplo 5 también se usó para preparar los siguientes compuestos: **I-7**, **I-45**, **I-72**, **I-73**, **I-124**, y **I-135**.

Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)piridin-3-amina (Compuesto I-28).

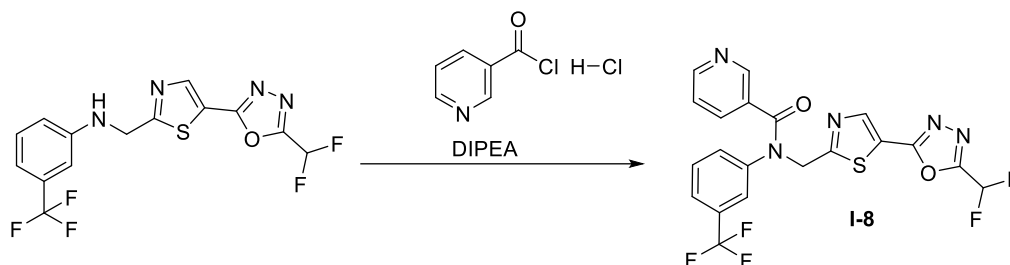


- 10 A un vial de reacción de microondas de 5 mL se añadió 2-[2-(bromometil)-1,3-tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**4a**, 60 mg, 0.20 mmol), 3-aminopiridina (57 mg, 0.61 mmol), yoduro de potasio (3 mg, 0.02 mmol), carbonato de potasio (31 mg, 0.22 mmol), y acetonitrilo (0.68 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción cruda resultante se filtró a través de un tapón de celite, el tapón de celite
- 15 se lavó con acetonitrilo, y el filtrado resultante se concentró. El residuo resultante se adsorbió en sílice con metanol y se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (54 mg, 86 %).

Ejemplo 6. Síntesis de compuestos de amida terciaria de la Fórmula (I) a partir de aminas del Ejemplo 5



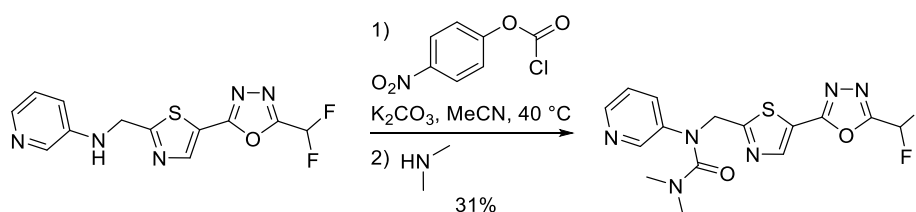
Preparación de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida (Compuesto I-8).



N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (**I-7**, 26 mg, 0.07 mmol) se absorbió en DMF (1 mL) con clorhidrato de cloruro de nicotinoil (15 mg, 0.80 mmol) y después se le añadió diisopropiletilamina (0.04 mL, 0.21 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después a 40 °C durante 16 h. La TLC indicó que la reacción se completó. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y después se lavó con agua. La capa orgánica se recolectó, se filtró a través de MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó en Combiflash (gradiente de DCM/metanol) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 63 %) como un polvo blanco.

El método descrito en el Ejemplo 4 también se usó para preparar el compuesto I-175.

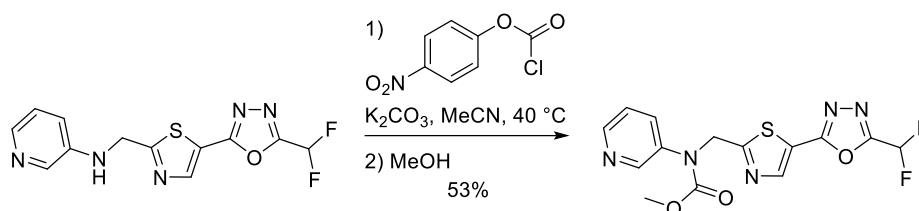
Preparación de 1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3,3-dimetil-1-(piridin-3-il)urea (Compuesto I-21).



A un vial de 2 dracmas se añadió N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)piridin-3-amina (**I-28**, 30 mg, 0.097 mmol), carbonato de potasio (40 mg, 0.15 mmol) y acetonitrilo (1 mL). A la mezcla de reacción se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (29.3 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C por 4 h. A la mezcla de reacción cruda se añadió una solución 2 M de dimetilamina en THF (0.24 mL, 0.49 mmol), y la reacción se agitó a 45 °C

por 30 min. Después se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón amorfo (11.4 mg, 31 %).

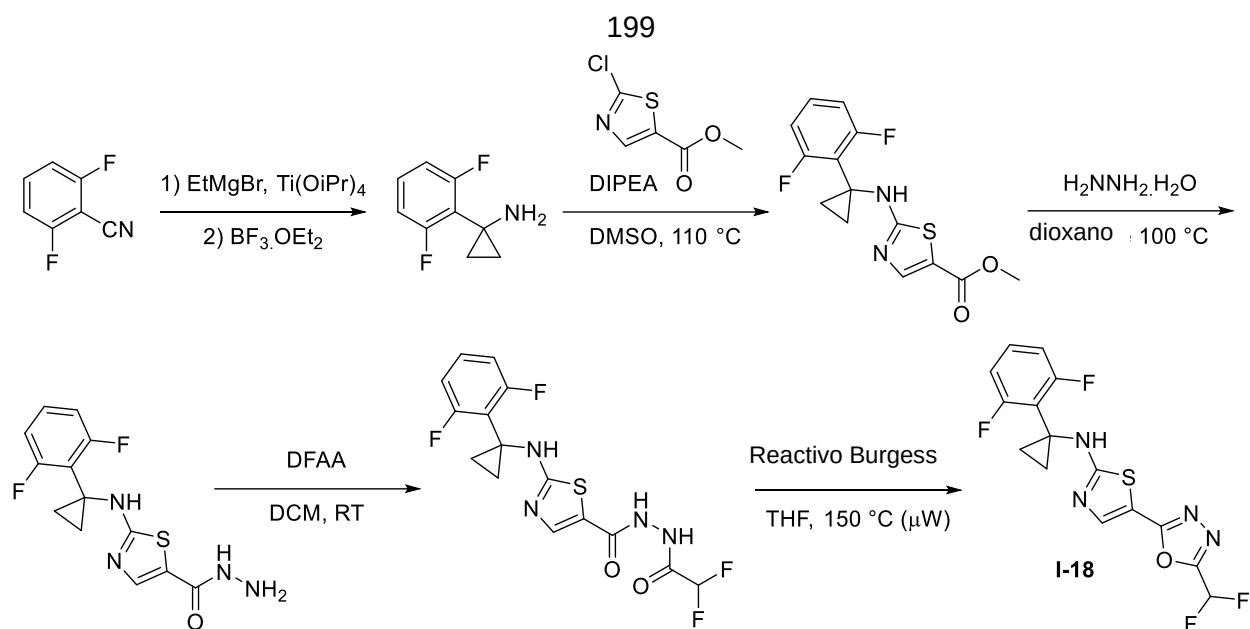
Preparación de ((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)(piridin-3-il)carbamato de metilo (Compuesto I-26).



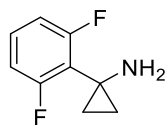
A un vial de 2 dracmas se añadió *N*-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)piridin-3-amina (**I-28**, 20 mg, 0.065 mmol), carbonato de potasio (18 mg, 0.13 mmol) y acetonitrilo (0.6 mL). A la mezcla de reacción se añadió un cloroformiato de 4-nitrofenilo (19.6 mg, 0.097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y MeOH (1 mL) se añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 min, después se filtró la mezcla de reacción cruda a través de celite y la celite se lavó con MeOH. El filtrado combinado se concentró a presión reducida, se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (12.6 mg, 53 %).

Ejemplo 7. Síntesis de compuestos de amina/anilina de la Fórmula (I)

Preparación de 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)tiazol-2-amina (Compuesto I-18).



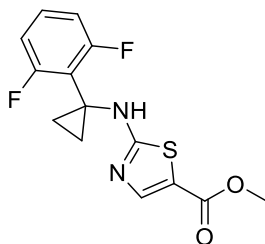
Paso 1: Preparación de 1-(2,6-difluorofenil)ciclopropan-1-amina.



A un matraz de fondo redondo de 200 mL secado al horno que contenía una barra agitadora con
 5 forma de huevo de 1.5 pulgadas en atmósfera de N₂ se añadió 2,6-difluorobenzonitrilo (2.78 g, 20 mmol), seguido de metil terc-butil éter (MTBE) (100 mL). La solución amarilla pálida se enfrió hasta –78 °C y el tetraisopropóxido de titanio (7.3 mL, 24 mmol, 1.2 equiv.) se encontraba en una porción. Se añadió bromuro de etilmagnesio (3M en éter, 16.7 mL, 50 mmol, 2.5 equiv.) gota a gota durante el transcurso de 5 minutos con agitación vigorosa, lo que produjo una solución
 10 homogénea de color amarillo pálido (precaución: potencial de reacción exotérmica y evolución de gases). No se observó evolución de gases en este caso. Se dejó que el baño de hielo seco transcurra lentamente durante el transcurso de 4 horas con agitación vigorosa (1500 RPM) de la solución. Al calentar hasta temperatura ambiente, se forma una solución marrón opaca y viscosa. Esta solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Luego, se añadió BF₃.OEt₂ (4.9 mL, 40
 15 mmol, 2 equiv.) gota a gota durante el transcurso de 5 minutos (precaución: reacción exotérmica, evolución de gases). El baño de hielo se eliminó y la suspensión marrón opaca se dejó calentar

hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, la reacción se inactivó mediante la adición de 1M NaOH (100 mL, 5 equiv.) en pequeñas porciones al principio, seguido de EtOAc (50 mL), y después se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar una mezcla bifásica de una capa orgánica incolora superior y una emulsión acuosa azul oscuro inferior. Esta mezcla bifásica se filtró directamente a través de celite humedecido con agua, se lavó una vez con agua (50 mL) y una vez con EtOAc (50 mL). El filtrado se recogió y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (50 mL) y una vez con salmuera (25 mL), después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 - 50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

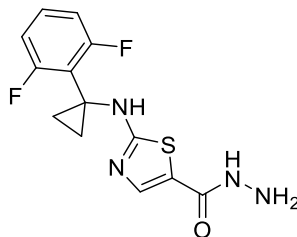
Paso 2: Preparación de 2-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)-tiazol-5-carboxilato de metilo.



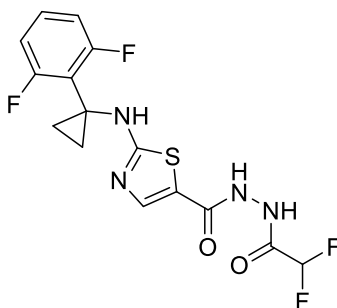
A un vial de centelleo alto con una tapa de silicona bajo atmósfera de N_2 (balón) se añadió 1-(2,6-difluorofenil)ciclopropan-1-amina (169 mg, 1.0 mmol, 1 equiv), 2-clorotiazol-5-carboxilato de metilo (195 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), DIPEA (0.87 mL, 5 mmol, 5 equiv), y DMSO (3 mL). La mezcla transparente bifásica anaranjada se calentó hasta 110 °C durante toda la noche (12 horas), y se convirtió en una solución marrón monofásica. Al día siguiente, el análisis de LCMS y TLC indicó la conversión completa de la ciclopropilamina en una mezcla compleja de productos. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria. El producto crudo, un aceite marrón oscuro, se cargó en seco sobre gel de sílice y se

purificó por cromatografía en columna rápida (0 – 50 % de EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón, 47.9 mg (15 % de rendimiento).

Paso 3: Preparación de 2-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)tiazol-5-carbohidrazida.



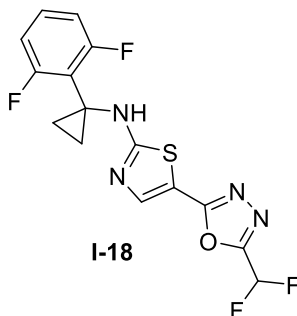
- 5 A un vial de centelleo alto con una tapa de PTFE rojo bajo atmósfera de N₂ (balón) se añadió 2-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)tiazol-5-carboxilato de metilo (30.0 mg, 0.97 mmol, 1 equiv.), 1,4-dioxano (1 mL), y por último monohidrato de hidrazina (0.05 mL, 1 mmol, 10 equiv.). La solución anaranjada homogénea se calentó hasta 100 °C durante 64 h, después de lo cual el análisis de LCMS indicó una conversión completa a la acilhidrazida deseada. La mezcla se enfrió
- 10 hasta temperatura ambiente, después se vertió en agua (50 mL) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón de suficiente pureza para llevar directamente al siguiente paso, 25.1 mg (84 % de rendimiento).
- 15 Paso 4: Preparación de N'-(2,2-difluoroacetil)-2-((1-(2,6-difluorofenil)-ciclopropil)amino)tiazol-5-carbohidrazida.



A un vial se añadió 2-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)tiazol-5-carbohidrazida (25.1 mg, 0.081 mmol, 1 equiv.) y DCM (1 mL). La suspensión anaranjada heterogénea se enfrió hasta 0 °C

en un baño de hielo. Por último, se añadió anhídrido difluoroacético (DFAA, 0.02 mL, 0.16 mmol, 2 equiv.) gota a gota durante 30 segundos. La solución anaranjada homogénea resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el análisis de LCMS indicó una conversión completa a la diacilhidrazida deseada. La reacción se inactivó mediante la adición de 1 mL de NaHCO₃ saturado acuoso y 1 mL de metanol, y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se vertió en 50 mL de NaHCO₃ semisaturado y se extrajo tres veces con EtOAc (50 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado ceroso, 22.9 mg (73 % de rendimiento).

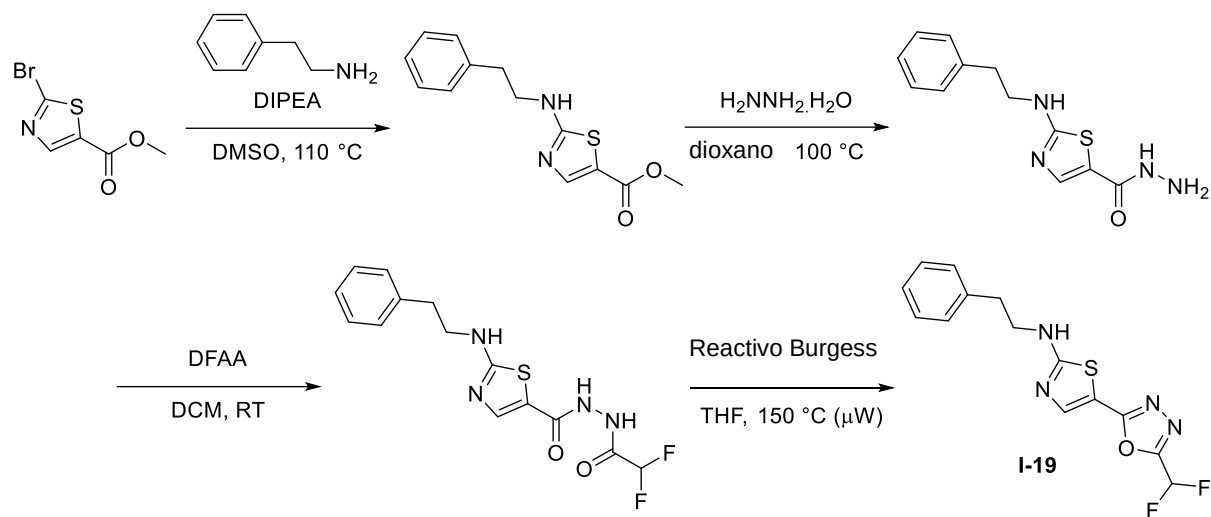
Paso 5: Preparación de 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)tiazol-2-amina.



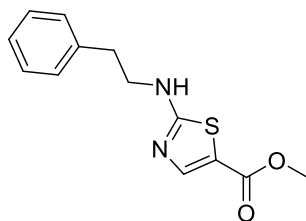
A un vial de microondas de 0.5 – 2 mL se añadió una barra agitadora, N'-(2,2-difluoroacetil)-2-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)tiazol-5-carbohidrazida (22.9 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) como una solución en THF (1 mL), y por último reactivo Burgess (70.6 mg, 0.3 mmol, 5 equiv). La mezcla se agitó previamente durante 2 minutos, después se calentó hasta 150 °C en un microondas durante 2 horas a aproximadamente 8 bares de presión. Después de la reacción, la reacción fue un sobrenadante anaranjado con un aceite marrón que se hundía. El análisis de LCMS del sobrenadante anaranjado indicó la conversión completa de la diacilhidrazida al oxadiazol deseado. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo tres veces con

EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria para proporcionar el material crudo como un aceite amarillo. El material crudo se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida (0 – 50 % de EtOAc en gradiente hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de amarillo pálido, 16.6 mg, de pureza aún insuficiente. El material se sometió a purificación por HPLC preparativa (10 – 100 % de MeCN en agua con 0.1 % de TFA), las fracciones que contienen el producto se congelaron a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título purificado como un sólido blanco esponjoso, 4.1 mg (19 % de rendimiento).

10 **Preparación de 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-fenetiltiazol-2-amina (Compuesto I-19).**



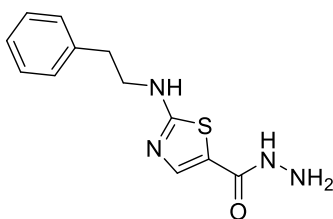
Paso 1: Preparación de 2-(fenetilamino)tiazol-5-carboxilato de metilo.



15 A un vial de centelleo alto con una tapa de PTFE bajo atmósfera de N_2 (balón) se añadió 2-bromotiazol-5-carboxilato de metilo (444 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.), 2-fenetilamina (0.30 mL, 2.4

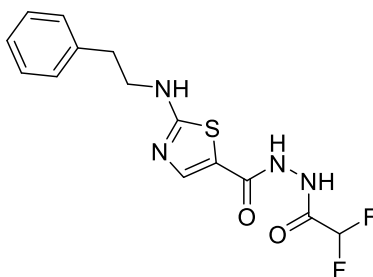
mmol, 1.2 equiv.), DMSO (6 mL) y DIPEA (1.7 mL, 10 mmol, 5 equiv.). La mezcla transparente bifásica amarilla-anaranjada pálida se calentó hasta 110 °C durante 2 horas, después de lo cual el análisis de LCMS indicó una conversión limpia y completa al producto deseado. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, después se vertió en NH₄Cl acuoso semisaturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria para proporcionar un sólido rojo crudo, que se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida (0 - 50 % de EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosado claro, 395.5 mg (75 % de rendimiento).

Paso 2: Preparación de 2-(fenetilamino)tiazol-5-carbohidrazida.



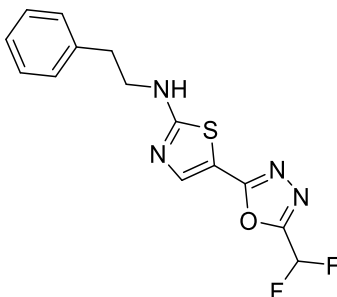
A un vial de centelleo alto con una tapa de PTFE bajo atmósfera de N₂ (balón) se añadió 2-(fenetilamino)tiazol-5-carboxilato de metilo (131 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), seguido de 1,4-dioxano (2 mL), y por último hidrato de hidrazina (0.24 mL, 5 mmol, 10 equiv). La mezcla transparente bifásica amarilla clara se calentó hasta 100 °C durante toda la noche, después de lo cual el análisis de LCMS indicó una conversión completa a la acilhidrazida deseada. La reacción se vertió en agua (50 mL), después se extrajo 3 veces con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria para proporcionar el producto crudo como un sólido anaranjado claro en suficiente pureza para llevar directamente hacia adelante, 105.1 mg (80 % de rendimiento).

Paso 3: Preparación de N'-(2,2-difluoroacetil)-2-(fenetilamino)tiazol-5-carbohidrazida.



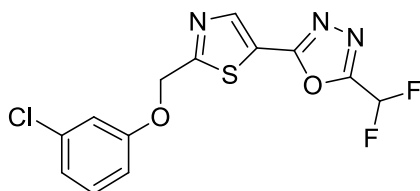
A un vial de centelleo se añadió 2-(fenetilamino)thiazol-5-carbohidrazida (52.5 mg, 0.2 mmol), seguido de DCM (1 mL). La suspensión heterogénea blanca se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Después, se añadió anhídrido difluoroacético (DFAA, 0.05 mL, 0.4 mmol, 2 equiv) gota a gota durante 30 segundos. La solución amarilla pálida ahora completamente homogénea se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual el análisis de LCMS indicó una conversión completa a una mezcla del producto deseado y un subproducto en el cual el aminotiazol NH también se aciló, lo que favorece a este último. El aminotiazol acilado se desprotegió de forma quimioselectiva *in situ* mediante la adición de 1 mL de metanol, seguido de 1 mL de Na₂CO₃ acuoso saturado, y agitando la mezcla bifásica heterogénea a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la mezcla se vertió en 50 mL de agua (50 mL), después se extrajo 3 veces con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo-anaranjado pálido en suficiente pureza para llevar directamente hacia el siguiente paso, 23.2 mg (34 %).

Paso 4: Preparación de 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-fenetiltiazol-2-amina.



A un pequeño vial de microondas (0.5 – 2 mL) que contenía una barra agitadora magnética se añadió N'-(2,2-difluoroacetil)-2-(fenetilamino)tiazol-5-carbohidrazida (23.2 mg, 0.068 mmol, 1 equiv) como una solución en THF (1 mL). Luego, se añadió reactivo Burgess (81.6 mg, 0.34 mmol, 5 equiv), se selló el vial y se sometió a microondas durante 2 horas a 150 °C a aproximadamente 8 bares. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción contiene un aceite marrón que se hunde con un sobrenadante amarillo claro. El análisis de LCMS del sobrenadante amarillo indicó la conversión completa del material de partida de diacilhidrazida al oxadiazol deseado, junto con múltiples impurezas menores. Luego, la mezcla se vertió en 50 mL de agua (50 mL), después se extrajo 3 veces con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria para proporcionar un aceite amarillo pálido crudo. El material se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida (0 – 50 % de gradiente de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco ceroso, 13.8 mg (63 % de rendimiento).

Ejemplo 8. Preparación de 2-((3-clorofenoxi)metil)tiazol-5-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (Compuesto I-71).

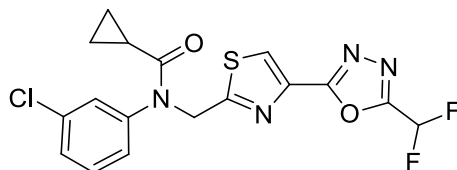


A una solución de 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (30 mg, 0.1 mmol) y 3-clorofenol (16 mg, 0.12 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió carbonato de potasio (42 mg, 0.3 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (55 - 85 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 2-[2-((3-

clorofenoxi)metil]tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (9.7 mg, 28 %) como un sólido amarillo.

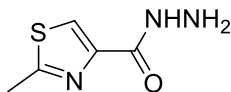
Ejemplo 9. Síntesis de compuestos regioisoméricos de tiazol/oxazol de la Fórmula (I) – Amidas

- 5 **Preparación de N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (Compuesto I-84).**



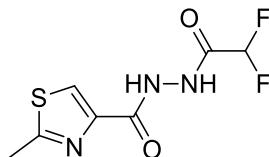
N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida

- 10 Paso 1: 2-metiltiazol-4-carbohidrazida



- A una solución de 2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (5.0 g, 29.2 mmol) en etanol (50 mL) se añadió hidrato de hidrazina (16.5 g, 280.4 mmol) a 20 °C. Luego la reacción se agitó a 90 °C por 16 horas y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 2-metiltiazol-4-carbohidrazida (2.2 g, 48 %) como un sólido amarillo. LCMS $R_T = 0.483$ min, $m/z = 158.2$ $[M + H]^+$.

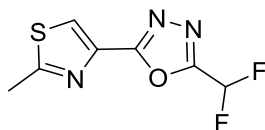
Paso 2: N'-(2,2-difluoroacetil)-2-metil-tiazol-4-carbohidrazida



- 20 A una solución de 2-metiltiazol-4-carbohidrazida (2.0 g, 12.7 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (1.6 g, 12.7 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato

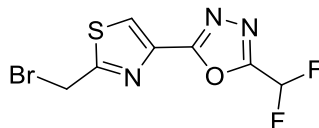
(2.7 g, 15.3 mmol). La reacción se agitó a 20 °C por 16 horas y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar N'-(2,2-difluoroacetil)-2-metil-tiazol-4-carbohidrazida (2.8 g, 94 %) como un sólido blanco.

5 Paso 3: 2-(difluorometil)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol



A una solución de N'-(2,2-difluoroacetil)-2-metil-tiazol-4-carbohidrazida (2.8 g, 11.9 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió reactivo Burgess (7.1 g, 29.8 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C bajo microondas por 3 horas. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(difluorometil)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol (1.4 g, 54 %) como un sólido blanco.

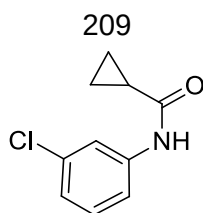
Paso 4: 2-[2-(bromometil)tiazol-4-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



15 A una solución de 2-(difluorometil)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol (150 mg, 0.69 mmol) en tetracloruro de carbono (5 mL) se añadieron N-bromosuccinimida (135 mg, 0.76 mmol) y azodiisobutironitrilo (11 mg, 0.07 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1) para proporcionar 2-[2-(bromometil)tiazol-4-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (70 mg, 34 %) como un aceite incoloro. LCMS $R_T = 1.048$ min, $m/z = 297.7$ $[M + H]^+$.

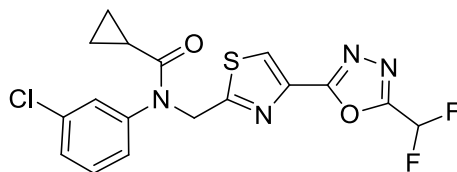
20

Paso 5: N-(3-clorofenil)ciclopropanocarboxamida



A una mezcla de 3-cloroanilina (1.0 g, 7.84 mmol) y trietilamina (1.6 g, 15.68 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (901 mg, 8.62 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 20 °C por 16 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-(3-clorofenil)ciclopropanocarboxamida (1.45 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 6: N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (**I-84**)



A una solución de N-(3-clorofenil)ciclopropanocarboxamida (66 mg, 0.34 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió hidruro de sodio (12 mg, 0.30 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-4-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (50 mg, 0.17 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 25 °C por 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (53 a 83 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar

N-(3-clorofenil)-N-[[4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-

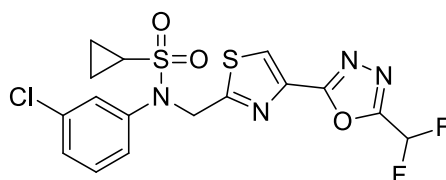
il]metil]ciclopropanocarboxamida (11.3 mg, 16 %) como un sólido blanco.

Los métodos usados en el Ejemplo 9 también se usaron para preparar el compuesto **I-82**.

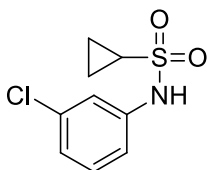
Ejemplo 10. Síntesis de compuestos regioisoméricos de tiazol/oxazol de la Fórmula (I) –

5 Sulfonamidas

Preparación de N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida (Compuesto I-83)



Paso 1: N-(3-clorofenil)ciclopropanosulfonamida



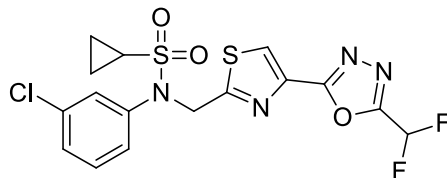
10 A una mezcla de cloruro de ciclopropanosulfonilo (1.33 g, 9.43 mmol) y piridina (930 mg, 11.76 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 3-cloroanilina (1.00 g, 7.84 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 20 °C por 16 horas, la reacción se inactivó mediante adición de agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

15 sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-(3-clorofenil)ciclopropanosulfonamida (1.70 g, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 2: N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida (**Compuesto I-83**)

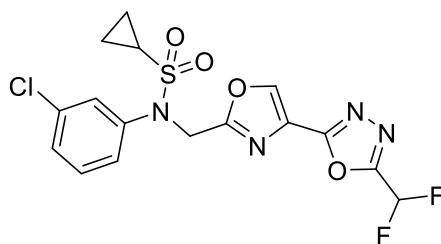
20

211

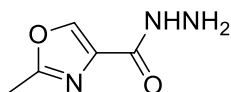


Una mezcla de 2-[2-(bromometil)thiazol-4-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (35.0 mg, 0.12 mmol), N-(3-clorofenil)ciclopropanosulfonamida (33.0 mg, 0.14 mmol) y carbonato de potasio (49 mg, 0.35 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se agitó a 30 °C por 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (45 a 75 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-(3-clorofenil)-N-[[4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]thiazol-2-il]metil]ciclopropanosulfonamida (25.2 mg, 47.2 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Preparación de N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)oxazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida (Compuesto 1-86).

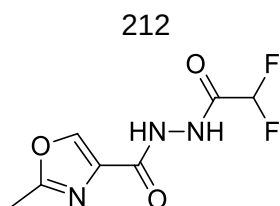


Paso 1: 2-metiloxazol-4-carbohidrazida



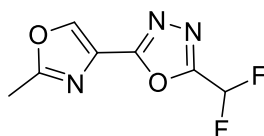
A una solución de 2-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (4.5 g, 29.00 mmol) en alcohol etílico (80 mL) se añadió hidrato de hidrazina (15.8 g, 316.62 mmol). Después de agitarse a 90 °C por 16 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 2-metiloxazol-4-carbohidrazida (3.5 g, 86 %) como un sólido anaranjado.

Paso 2: N'-(2,2-difluoroacetil)-2-metil-oxazol-4-carbohidrazida



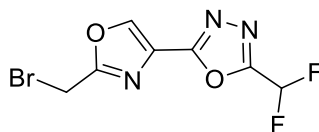
A una solución de 2-metiloxazol-4-carbohidrazida (3.5 g, 24.94 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3.87 g, 29.93 mmol) en tetrahidrofurano (38 mL) se añadió (2,2-difluoroacetyl) 2,2-difluoroacetato (5.21 g, 29.93 mmol). Después de agitarse a 20 °C por 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar N'-(2,2-difluoroacetyl)-2-metil-oxazol-4-carbohidrazida (5.0 g, 91 %) como un sólido amarillo.

Paso 3 : 2-(difluorometil)-5-(2-metiloxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol



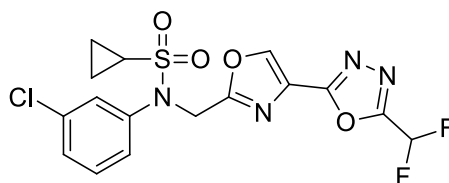
A una solución de N'-(2,2-difluoroacetyl)-2-metil-oxazol-4-carbohidrazida (3.0 g, 13.69 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió reactivo Burgess (8.16 g, 34.22 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas bajo microondas y luego se inactivó mediante la adición de agua (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 80 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(difluorometil)-5-(2-metiloxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol (1.14 g, 41 %) como un sólido amarillo.

Paso 4: 2-[2-(bromometil)oxazol-4-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



A una solución de 2-(difluorometil)-5-(2-metiloxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol (1.14 g, 5.65 mmol) en tetraclorometano (20 mL) se añadió 2-(2-cianopropan-2-ildiazenil)-2-metilpropanonitrilo (93 mg, 0.56 mmol) y N-bromosuccinimida (2.52 g, 14.13 mmol). Después de agitarse a 90 °C por 16 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 2: 1) para proporcionar 2-[2-(bromometil)oxazol-4-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (200 mg, 10 %) como un sólido blanco. LCMS R_T = 1.222 min, m/z = 279.8 $[M + H]^+$.

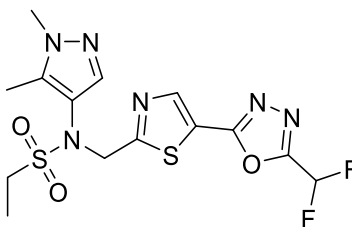
Paso 5: N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)oxazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida (**Compuesto I-86**)



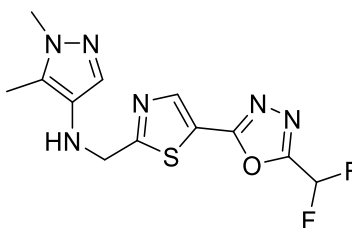
Una mezcla de 2-[2-(bromometil)oxazol-4-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (30 mg, 0.11 mmol), N-(3-clorofenil)ciclopropanosulfonamida (25 mg, 0.11 mmol) y carbonato de potasio (30 mg, 0.22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se agitó a 20 °C por 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (40 – 70 % de acetonitrilo en agua y 0.04 % de hidróxido de amonio y 10 mM bicarbonato de amonio) para proporcionar N-(3-clorofenil)-N-[[4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]oxazol-2-il]metil]ciclopropanosulfonamida (17.2 mg, 37 %) como un sólido blanco.

El método descrito en el Ejemplo 10 también se usó para preparar el compuesto **I-85**.

Ejemplo 11. Preparación de N-([5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etano-1-sulfonamida (I-144)

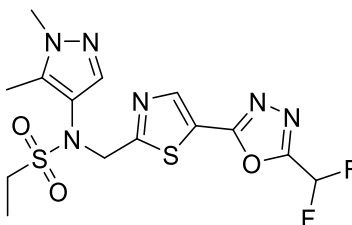


Paso 1: N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-1,5-dimetil-pirazol-4-amina



A una solución de 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (30 mg, 0.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se añadió bicarbonato de sodio (26 mg, 0.3 mmol) y 1,5-dimetilpirazol-4-amina (14 mg, 0.12 mmol). Después de agitar a 20 °C por 16 h, la mezcla se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para proporcionar N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-1,5-dimetil-pirazol-4-amina (30 mg, 74 %) como un aceite amarillo.

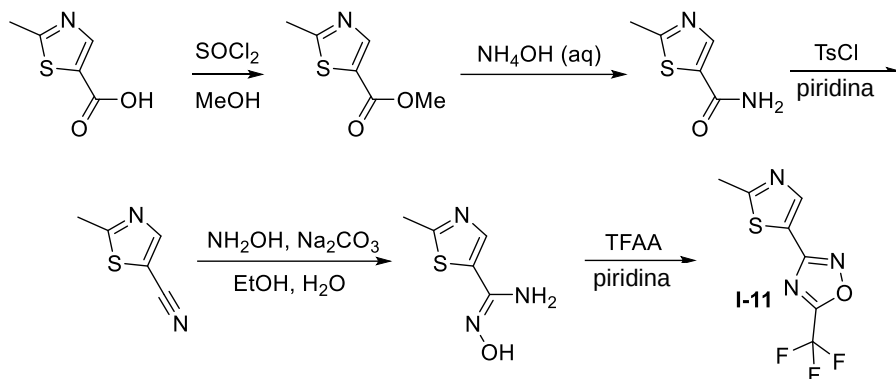
Paso 2: N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etano-1-sulfonamida



A una solución de N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-1,5-dimetil-pirazol-4-amina (27 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (0.5 mL) se añadió piridina (20 mg, 0.25 umol) y cloruro de etanosulfonilo (13 mg, 0.1 mmol). Después de agitar a 20 °C por 16 h, la mezcla se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (0 a 40 % de acetonitrilo en agua y 0.2 % de ácido fórmico) para proporcionar N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-

oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etano-1-sulfonamida (13 mg, 36 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 12. Preparación de 3-(2-metiltiazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (Compuesto I-11)



5

Paso 1: preparación de 2-metiltiazol-5-carboxilato de metilo.

A un matraz de fondo redondo de 1 L se añadió ácido 2-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (10.0 g, 70 mmol) y MeOH (100 mL). Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, y se añadió cloruro de tionilo (13 mL, 180 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 16 h. La
10 mezcla de reacción se concentró parcialmente y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, después se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional (11.0 g, 100 %).

Paso 2: 2-metiltiazol-5-carboxamida.

A un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió 2-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo
15 (11.0 g, 70 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de amonio (28 % de NH₃ en H₂O, 140 mL). La mezcla de reacción se agitó por 3 h durante la cual se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción cruda se diluyó con agua, y el producto se extrajo con EtOAc (15x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, después se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8.11 g, 81 %).

20 Paso 3: 2-metiltiazol-5-carbonitrilo.

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió 2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (4.00 g, 28.1 mmol), cloruro de tosilo (13.4 mg, 70.3 mmol), y piridina (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con ~1 M HCl (ac), agua, NaHCO₃ sat. (ac), luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, después se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (2.30 g, 66 %).

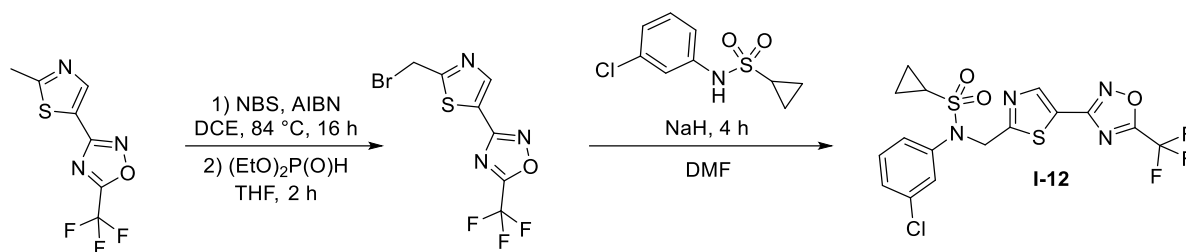
Paso 4: N'-hidroxi-2-metiltiazol-5-carboximidamida.

A un matraz de fondo redondo de 500 mL se añadió 2-metil-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (2.30 g, 18.5 mmol), 8-hidroxiquinolina (13.4 mg, 0.093 mmol), y etanol (180 mL). A la mezcla de reacción se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (5.15 g, 74.1 mmol) en agua (26 mL) y una solución de carbonato de sodio (6.4 g, 59.3 mmol) en agua (53 mL) de manera secuencial. Luego se agitó la mezcla de reacción a 78 °C por 16 h. La mezcla de reacción se concentró después para eliminar el etanol, se diluyó con agua, después se acidificó a pH 5 con 2 M de HCl (ac). El producto se extrajo con EtOAc (6x), se secó sobre MgSO₄, después se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (2.91 g, 89 %).

Paso 5: 3-(2-metiltiazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol.

A un vial de 20 mL se añadió (Z)-N'-hidroxi-2-metiltiazol-5-carboximidamida (247 mg, 0.54 mmol) y piridina (3.8 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se añadió TFAA (0.66 mL, 4.7 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 15 min, después se agitó calentando hasta temperatura ambiente por 45 min. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc, después se lavó con 1 M HCl (ac), agua, después salmuera. Después se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se adsorbió en celite y después se purificó por cromatografía en columna (0-15 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (369 mg, 58 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.38 (s, 1 H) 2.82 (s, 3 H). LCMS: tR (min): 4.90 (20-100 % ACN con 0.1 % de TFA 6 min.); m/z [M+H]⁺ requiere: 236.0; encontró: 236.0. HPLC tR (min) 6.34, 99 % (10-100 % de ACN con 0.1 % de TFA 10 min).

Ejemplo 13. Preparación de N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida (Compuesto I-12)



5 Paso 1: 3-(2-(bromometil)tiazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol.

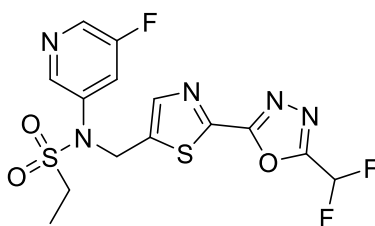
A un vial de 20 mL se añadió 3-(2-metiltiazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (208 mg, 0.88 mmol), NBS (283 mg, 1.59 mmol), AIBN (7.3 mg, 0.044 mmol), y DCE (9.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 84 °C por 16 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, después se concentró. Al residuo resultante se añadió THF (9.0 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, después se añadieron DIPEA (0.13 mL, 0.88 mmol) y fosfato de dietilo (0.09 mL, 0.9 mmol) secuencialmente gota a gota. La mezcla de reacción se agitó calentando hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, después se concentró. El producto crudo se adsorbió en celite y después se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (174 mg, 62 %).

Paso 2: N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida.

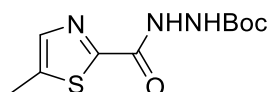
A un vial de 2 dracmas se añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (8.3 mg, 0.21 mmol) y DMF (0.5 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, después se añadió una solución de N-(3-clorofenil)ciclopropanosulfonamida (40.6 mg, 0.18 mmol) en DMF (0.5 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó calentando hasta temperatura ambiente por 20 min. La mezcla de

reacción después se enfrió hasta 0 °C, después se añadió una solución de 3-(2-(bromometil)tiazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (50.0 mg, 0.16 mmol) en DMF (1.0 mL) gota a gota. Después de 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con salmuera. El producto se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4x), se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, después se concentraron. El residuo resultante se adsorbió en celite y se purificó por cromatografía en columna (0-70 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (16.6 mg, 22 %).

Ejemplo 14. Preparación de N-[[2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-5-il]metil]-N-(5-fluoro-3-piridil)etanosulfonamida (I-264)



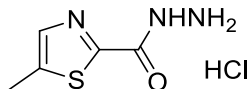
Paso 1: N-[(5-metiltiazol-2-carbonil)amino]carbamato de terc-butilo



A una mezcla de ácido 5-metiltiazol-2-carboxílico (3.0 g, 20.95 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió N-(3-dimetilaminopropil)-n-etilcarbodiimidaclorhidrato (4.8 g, 25.15 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1.42 g, 10.48 mmol). Después de agitar a 20 °C por 15 min, se añadió N-aminocarbamato de terc-butilo (3.3 g, 25.15 mmol) a la reacción. Después de agitarse a 20 °C por 16 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para

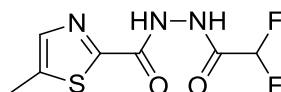
proporcionar N-[(5-metiltiazol-2-carbonil)amino]carbamato de terc-butilo (4.16 g, 75 %) como un aceite incoloro.

Paso 2: 5-metiltiazol-2-carbohidrazida



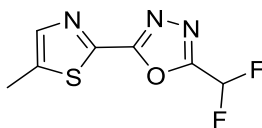
- 5 Una solución de N-[(5-metiltiazol-2-carbonil)amino]carbamato de terc-butilo (4.07 g, 15.82 mmol) en ácido clorhídrico (4.0 M en acetato de etilo, 40.0 mL, 160.00 mmol) se agitó a 20 °C por 2 horas y se filtró. El sólido recolectado se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 5-metiltiazol-2-carbohidrazida (3.2 g, crudo) como un sólido blanco.

Paso 3: N'-(2,2-difluoroacetil)-5-metil-tiazol-2-carbohidrazida



- 10 A una solución de clorhidrato de 5-metiltiazol-2-carbohidrazida (3.0 g, crudo) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4.0 g, 30.98 mmol) y (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato (3.2 g, 18.59 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 20 °C por 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna
15 (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar N'-(2,2-difluoroacetil)-5-metil-tiazol-2-carbohidrazida (2.0 g, 54 %) como un sólido blanco.

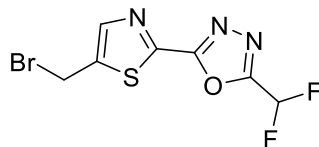
Paso 4: 2-(difluorometil)-5-(5-metiltiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol



- Una mezcla de N'-(2,2-difluoroacetil)-5-metil-tiazol-2-carbohidrazida (1.0 g, 4.25 mmol) y reactivo
20 Burgess (3.0 g, 12.75 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se calentó bajo microondas a 90 °C por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 15 % de acetato de etilo en éter de

petróleo) para proporcionar 2-(difluorometil)-5-(5-metiltiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol (712 mg, 32 %) como un sólido blanco.

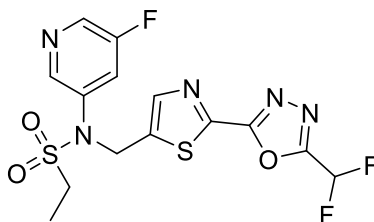
Paso 5: 2-[5-(bromometil)tiazol-2-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



5 A una solución de 2-(difluorometil)-5-(5-metiltiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol (610 mg, 2.81 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se añadió N-bromosuccinimida (550 mg, 3.09 mmol) y azodiisobutironitrilo; azobisisobutironitrilo (23 mg, 0.14 mmol). Después de agitarse a 80 °C por 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 20 % de acetato de etilo en éter de

10 petróleo) para proporcionar 2-[5-(bromometil)tiazol-2-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (743 mg, 73 %) como un sólido blanco.

Paso 6: N-[[2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-5-il]metil]-N-(5-fluoro-3-piridil)etanosulfonamida

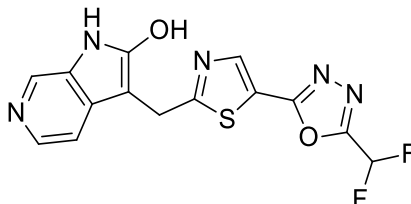


15 A una solución de 2-[5-(bromometil)tiazol-2-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (50 mg, 0.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió bicarbonato de sodio (43 mg, 0.51 mol) y N-(5-fluoro-3-piridil)etanosulfonamida (41 mg, 0.2 mmol). Después de agitar a 20 °C por 1 hora, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (35 a 65 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar N-[[2-[5-(difluorometil)-

20 1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-5-il]metil]-N-(5-fluoro-3-piridil)etanosulfonamida (37 mg, 51 %) como un aceite incoloro.

Los métodos descritos en el Ejemplo 14 también se usaron para preparar los siguientes compuestos: I-257, I-259, I-260, I-261, I-262, e I-263.

Ejemplo 15. Preparación de 3-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ol (I-258)



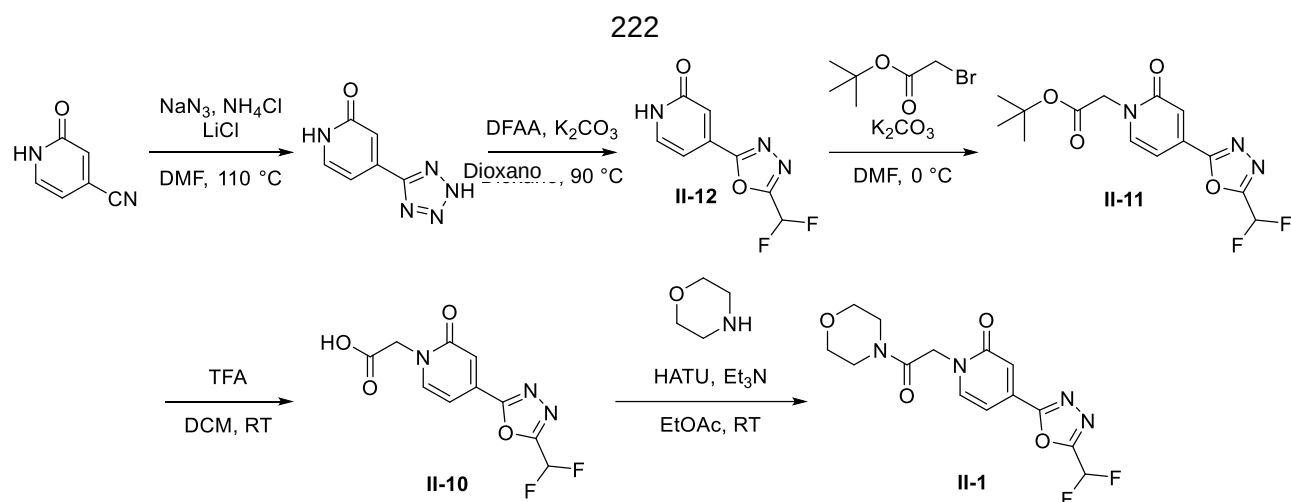
5

A una solución de 1,3-dihidropirrolo[2,3-c]piridin-2-ona (25 mg, 0.19 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se añadió hidruro de sodio (60 %, 7 mg, 0.17 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 0.5 hora, se añadió 2-[2-(bromometil)tiazol-5-il]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (50 mg, 0.17 mmol) a la reacción. Después de agitar a 20 °C por otra 0.5 hora, la mezcla se filtró.

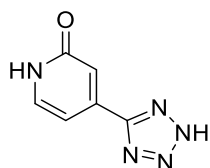
10 El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (10 a 40 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 3-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tiazol-2-il]metil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ol (10.3 mg, 17 %) como un sólido rojo.

Ejemplo 16. Síntesis de compuestos de N-alkil amida piridinona de la Fórmula (I)

15 **Preparación de 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (II-12), 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de terc-butilo (Compuesto II-11), ácido 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (Compuesto II-10) y 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)piridin-2(1H)-ona (Compuesto II-1)**



Paso 1: Preparación de 4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona, sal de HCl.

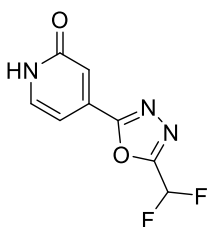


A un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía una barra agitadora con forma de huevo de 1 pulgada, equipada con un condensador de aire y bajo atmósfera de N_2 (balón), se añadió 2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carbonitrilo (1.00 g, 8.33 mmol, 1 equiv), seguido por azida de sodio (1.62 g, 25.0 mmol, 3 equiv), cloruro de amonio (1.34 g, 25.0 mmol, 3 equiv) y cloruro de litio (529 mg, 12.5 mmol, 1.5 equiv). Por último, se añadió DMF (20 mL), y la suspensión heterogénea rosada se agitó vigorosamente a 110°C durante 16 horas, después de lo cual el análisis de LCMS

indicó una conversión limpia y completa al producto de tetrazol deseado. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se añadieron 50 mL de agua para formar una solución homogénea anaranjada pálida ($\text{pH} = 6$). Se añadió HCl acuoso concentrado (aproximadamente 2 mL) gota a gota durante 2 minutos con agitación vigorosa hasta $\text{pH} = 1$. Tras la acidificación, la sal de HCl de tetrazol deseada se precipitó como un sólido beige claro. La suspensión se filtró, y el sólido beige claro se lavó con agua (20 mL), seguido de hexanos (20 mL), y después se dejó secar al aire en el filtro durante 10 minutos. (Precaución: el filtrado contiene ácido hidrazoico, que es volátil, tóxico y explosivo. Las soluciones acuosas ácidas de

ácido hidrazoico se pueden inactivar de manera segura mediante la adición de nitrito de sodio hasta que al manchar un papel de almidón-yoduro se genere una mancha azul oscura, lo que indica la descomposición completa del ácido hidrazoico). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío durante toda la noche para eliminar el agua residual para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título como un sólido beige de flujo libre, 1.21 g (73 %).

Paso 2: Preparación de 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (**Compuesto II-12**).

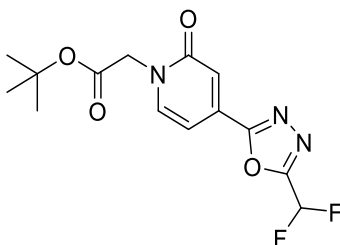


A un matraz de fondo redondo de 100 mL que contiene una barra agitadora con forma de huevo de 1 pulgada, equipada con un condensador de aire y bajo atmósfera de N₂ (balón), se añadió 4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona (sal de HCl, 600 mg, 3.01 mmol, 1 equiv), seguido de 1,4-dioxano (20 mL), y carbonato de potasio (1.69 g, 12.0 mmol, 4 equiv). La suspensión heterogénea beige se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual el anhídrido difluoroacético (DFAA, 0.70 mL, 6.0 mmol, 2 equiv) se añadió gota a gota durante 2 minutos, sin cambios inmediatamente visibles en la reacción. La reacción se calentó hasta 90 °C durante toda la noche (16 horas) con agitación vigorosa, después de lo cual el análisis de LCMS indicó aproximadamente una conversión 80 % limpia al oxadiazol deseado. Considerada suficiente, la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se vertió en 30 mL de agua, lo que resulta en una solución homogénea amarilla-anaranjada oscura (pH = 10). La capa acuosa básica se extrajo tres veces con EtOAc (50 mL cada una), las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado mínimo (10 mL), después salmuera (10 mL), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria. El sólido amarillo resultante se absorbió en MTBE (10 mL) y se sonicó para obtener una suspensión fina, después

se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 477 mg (74 % de rendimiento).

El método usado para preparar el compuesto **II-12** también se usó para preparar el Compuesto **II-6**.

- 5 Paso 3: Preparación de 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de terc-butilo (**Compuesto II-11**).

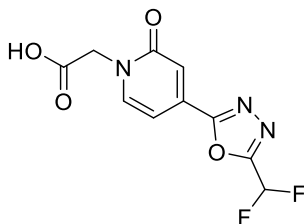


- A un vial de centelleo que contiene una barra agitadora magnética se añadió 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (140 mg, 0.66 mmol, 1 equiv) y DMF (2 mL). La solución anaranjada homogénea se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió carbonato de potasio (461 mg, 3.3 mmol, 5 equiv). Por último, se añadió bromoacetato de terc-butilo (0.29 mL, 2.0 mmol, 3 equiv) todo al mismo tiempo. Después de 1 hora, el análisis de LCMS de la suspensión anaranjada fina indicó una conversión completa a una mezcla > 10:1 de la piridona N-alquilada a la O-alquilada. La piridona N-alquilada es mucho más polar tanto por la LCMS como por la TLC que la piridona O-alquilada. Además, la piridona N-alquilada exhibe fluorescencia azul brillante en la TLC con excitación de 254 nm. La reacción se elaboró vertiendo en 50 mL de agua, después extrayendo de la capa acuosa tres veces con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria. El aceite amarillo pálido crudo se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida (0 – 50 % de EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 188.0 mg (87 % de

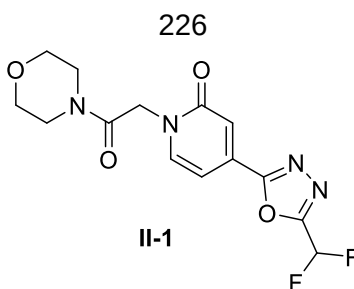
rendimiento). La conectividad fue asignada por NOESY (se observa el pico cruzado de NOE entre el CH₂ alfa a 4.61 ppm y el doblete de piridona más campo abajo a 7.40 ppm).

El método usado para preparar el compuesto **II-11** también se usó para preparar el Compuesto **II-7**.

- 5 Paso 4: Preparación de ácido 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (**Compuesto II-10**).



- A un vial de centelleo que contiene una barra agitadora magnética se añadió 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de terc-butilo (188 mg, 0.57 mmol, 1 equiv), seguido de DCM (2 mL) y por último ácido trifluoroacético (TFA, 0.5 mL) gota a gota durante 1 minuto a temperatura ambiente con agitación. La solución homogénea amarilla pálida se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas abierta al aire, después de lo cual el análisis de LCMS indicó una conversión aproximadamente 96 % limpia del éster de terc-butilo al ácido carboxílico libre. Considerada suficiente, la mezcla de reacción se concentró directamente mediante evaporación giratoria para proporcionar el material crudo como un aceite viscoso incoloro que contiene TFA residual. El material se disolvió en 3 mL de 1:1 acetonitrilo: agua, después se congeló en un baño de acetona de hielo seco a – 78 °C, después se liofilizó durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido quebradizo amarillo pálido de pureza suficiente, 165 mg (103 % de rendimiento).
- 20 Paso 5: Preparación de 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)piridin-2(1H)-ona.



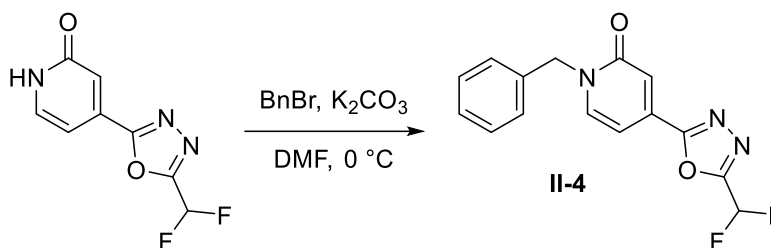
A un vial de centelleo se añadió ácido 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (**II-10**, 27.1 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), seguido de EtOAc (1 mL) y HATU (76.0 mg, 0.20 mmol, 2 equiv.). La suspensión blanca heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añadieron morfolina (0.025 mL, 0.30 mmol, 3 equiv.) seguido de trietilamina (0.07 mL, 0.5 mmol, 5 equiv.) cada una gota a gota con agitación vigorosa a temperatura ambiente. La suspensión blanca heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual el análisis de LCMS indicó una conversión completa a la amida deseada. La reacción se vertió en agua (50 mL), después se extrajo de la capa acuosa tres veces con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua mínima, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. El material se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida (0 – 10 % de metanol gradiente de DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro, 7.8 mg (23 % de rendimiento).

Cualquier procedimiento de acoplamiento de amida adecuado conocido en la técnica puede usarse para preparar los compuestos descritos, que incluyen pero no se limitan a: EDC/1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC)/HOBT/EtN(*i*Pr₂).

Los métodos descritos en el Ejemplo 16 también se usaron para preparar los siguientes compuestos: **II-2 y II-18**.

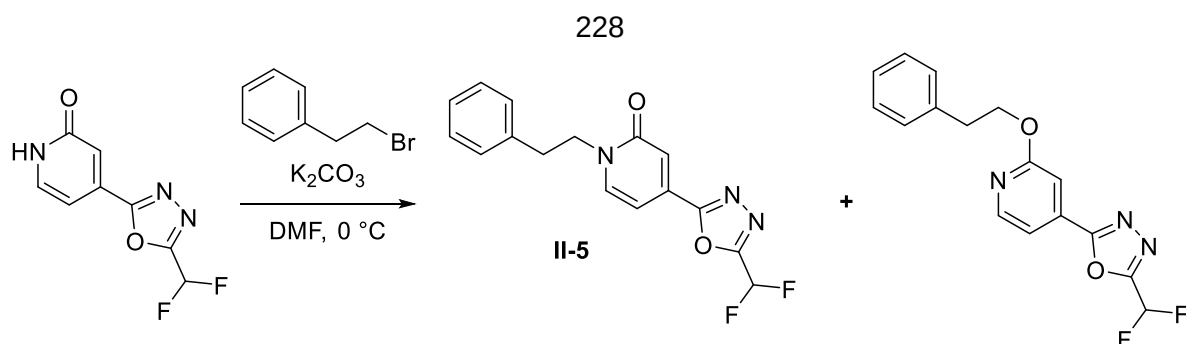
Ejemplo 17. Síntesis de compuestos de N-alquil piridinona de la Fórmula (I)

Preparación de 1-bencil-4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (Compuesto II-4).



A un vial de 1 dracma que contiene una barra agitadora magnética se añadió 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (**II-12**, 20.0 mg, 0.094 mmol, 1 equiv) y DMF (1 mL). La solución anaranjada homogénea se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió carbonato de potasio (69 mg, 0.5 mmol, 5 equiv), seguido de adición gota a gota de bromuro de bencilo (0.05 mL, 0.5 mmol, 5 equiv). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, el análisis de LCMS indicó una conversión completa a una mezcla > 10:1 de piridona N-alquilada a piridona O-alquilada. La reacción se elaboró vertiendo en 50 mL de agua, después extrayendo de la capa acuosa tres veces con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria. La película amarilla pálida cruda se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida (0 – 50 % de EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que se solidifica a temperatura ambiente en un sólido blanco ceroso, 25.3 mg (85 % de rendimiento).

Preparación de 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenetilpiridin-2(1H)-ona (Compuesto II-5).



A un vial de 1 dracma que contiene una barra agitadora magnética se añadió 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (**II-12**, 21.0 mg, 0.099 mmol, 1 equiv) y DMF (1 mL). La solución anaranjada homogénea se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió carbonato de potasio (69 mg, 0.5 mmol, 5 equiv), seguido de adición gota a gota de bromuro de fenetilo (0.07 mL, 0.5 mmol, 5 equiv). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, el análisis de LCMS indicó una conversión completa a una relación de aproximadamente 2:1 de piridonas ligadas a N a piridonas ligadas a O (la selectividad es generalmente mucho mayor para la piridona ligada a N que en este caso). La reacción se elaboró vertiendo en 50 mL de agua, después extrayendo de la capa acuosa tres veces con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria. El aceite amarillo pálido crudo se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna rápida (0 – 50 % de EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar cada uno de los dos compuestos isoméricos del título en alta pureza (la conectividad de ambos isómeros se verificó de manera no ambigua mediante NOESY).

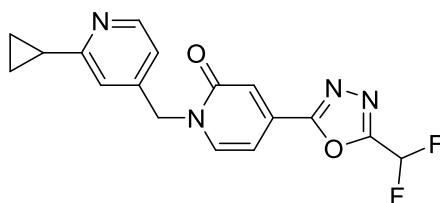
4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenetilpiridin-2(1H)-ona ligada a N. Sólido blanco, 18.3 mg (58 % de rendimiento). LC-MS: tR (min) 4.39 (20-100 % de ACN con 0.1 % de TFA 6 min), m/z [M+H]⁺ C₁₆H₁₃F₂N₃O₂ requiere: 317.1, encontró: 318.1. HPLC tR (min) 5.89, 97.9 % (10-100 % de ACN con 0.1 % de TFA 10 min.)

2-(difluorometil)-5-(2-fenetoxipiridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol ligado a O. Aceite amarillo pálido que se solidifica a temperatura ambiente en un sólido ceroso, 10.5 mg (33 % de rendimiento). ¹H RMN

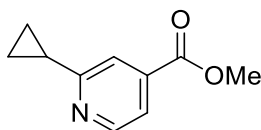
(400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.35 (br d, $J=3.67$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.59 (m, 7 H) 6.73 - 7.12 (m, 1 H) 4.60 (br t, $J=6.85$ Hz, 2 H) 3.13 (br d, $J=6.60$ Hz, 2 H). LC-MS: tR (min) 5.66 (20-100 % de ACN con 0.1 % de TFA 6 min), m/z $[M+H]^+$ $C_{16}H_{13}F_2N_3O_2$ requiere: 317.1, encontró: 318.1. HPLC tR (min) 6.89, 98.1 % (10-100 % de ACN con 0.1 % TFA 10 min).

- 5 Los métodos descritos en el Ejemplo 17 también se usaron para preparar **II-3**, **II-8**, y **II-9**.

Ejemplo 18. Preparación de 1-((2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (Compuesto II-15).

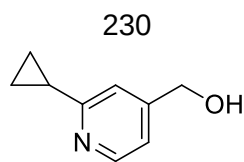


Paso 1: 2-ciclopropilpiridina-4-carboxilato de metilo



- 10 Una mezcla de 2-bromopiridina-4-carboxilato de metilo (5.0 g, 23.14 mmol), triciclohexilfosfina (649 mg, 2.31 mmol), ácido ciclopropilborónico (3.0 g, 34.72 mmol), fosfato de potasio (17 g, 81.01 mmol) y acetato de paladio (260 mg, 1.16 mmol) en tolueno (140 mL) y agua (28 mL) se agitó a 100 °C por 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse, la mezcla de
- 15 reacción se diluyó con agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-ciclopropilpiridina-4-carboxilato de metilo (1.33 g, 30 %) como un aceite amarillo claro.

- 20 Paso 2: (2-ciclopropil-4-piridil)metanol

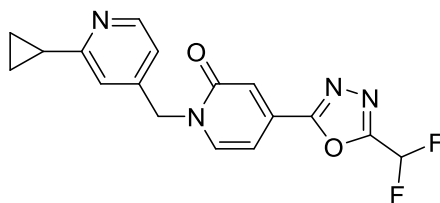


A una solución de 2-ciclopropilpiridina-4-carboxilato de metilo (1.3 g, 7.48 mmol) y metóxido de sodio (20 mg, 0.37 mmol) en metanol (20 mL) se añadió borohidruro de sodio (851 mg, 22.49 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 80 °C por 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con

5 agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (2-ciclopropil-4-piridil)metanol (690 mg, 62 %) como un aceite incoloro.

Paso 3: 1-((2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona

10 **(Compuesto II-15).**



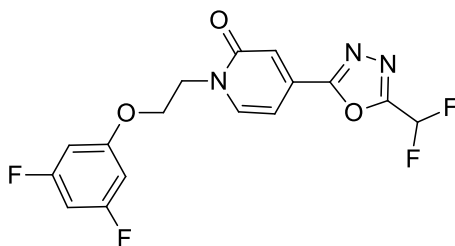
A una solución de (2-ciclopropil-4-piridil)metanol (42 mg, 0.28 mmol), 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-piridin-2-ona (**II-12**, 50 mg, 0.23 mmol), trifenilfosfina (123 mg, 0.47 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió diisopropilazodicarboxilato (95 mg, 0.47 mmol) a 0 °C. Después

15 de agitarse a 20 °C por 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (10 – 40 % de acetonitrilo en agua y 0.04 % de hidróxido de amonio y 10 mM bicarbonato de amonio) para proporcionar 1-[(2-ciclopropil-4-piridil)metil]-4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2-ona (11 mg, 13 %)

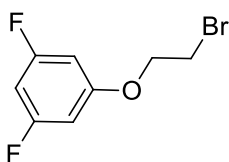
20 como un sólido amarillo.

Ejemplo 19. Síntesis de compuestos de N-alquil éter piridinona de la Fórmula (I)

Preparación de 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2-(3,5-difluorofenoxi)etil)piridin-2(1H)-ona (Compuesto II-14)



Paso 1: 1-(2-bromoetoxi)-3,5-difluoro-benceno

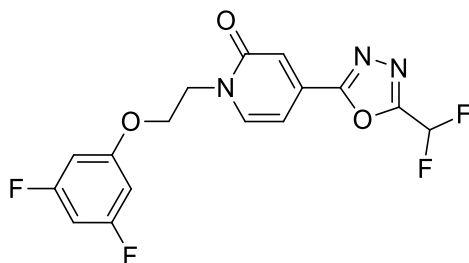


5

A una solución de 3,5-difluorofenol (500 mg, 3.84 mmol) y 1,2-dibromoetano (4.4 g, 23.54 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato de potasio (712 mg, 5.15 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 16 horas y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2-bromoetoxi)-3,5-difluoro-benceno (174 mg, 19 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58 – 6.34 (m, 3 H), 4.26 (t, J = 6.40 Hz, 2 H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2 H).

10

Saso 2: 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[2-(3,5-difluorofenoxi)etil]piridin-2-ona (Compuesto II-14)



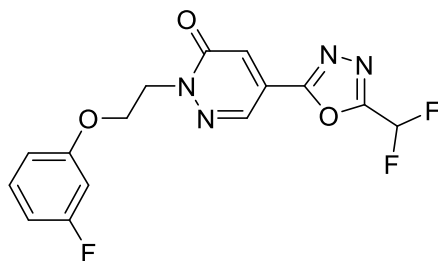
15

A una solución de 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-piridin-2-ona (**II-12**, 40 mg, 0.19 mmol) y 1-(2-bromoetoxi)-3,5-difluoro-benceno (53 mg, 0.23 mmol) en N,N-dimetilformamida (1

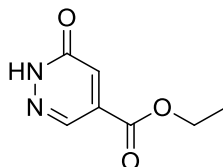
mL) se añadió carbonato de potasio (78 mg, 0.56 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (49 – 79 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[2-(3,5-difluorofenoxi)etil]piridin-2-ona (23.4 mg, 34 %) como un sólido blanco.

Los métodos descritos en el Ejemplo 19 también se usaron para preparar los Compuestos: **II-13** y **II-16**.

Ejemplo 20. Preparación de 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(2-(3-fluorofenoxi)etil)piridazin-3(2H)-ona (Compuesto II-17).

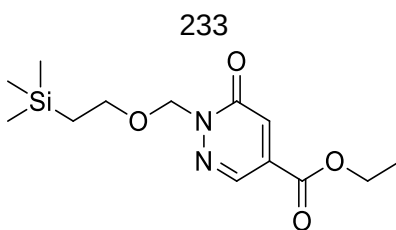


Paso 1: 6-oxo-1H-piridazina-4-carboxilato de etilo



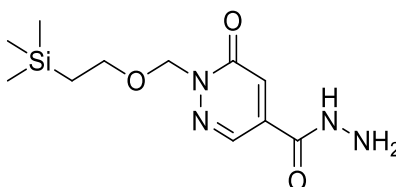
A una solución de ácido 6-oxo-1H-piridazina-4-carboxílico (5.5 g, 39.26 mmol) en alcohol etílico (50 mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (98 %, 10.1 g, 101.12 mmol). Después de agitarse a 80 °C por 48 horas bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH = 8 mediante la adición de carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida para proporcionar 6-oxo-1H-piridazina-4-carboxilato de etilo crudo (3 g, 45 %) como un sólido marrón.

Paso 2: 6-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazina-4-carboxilato de etilo



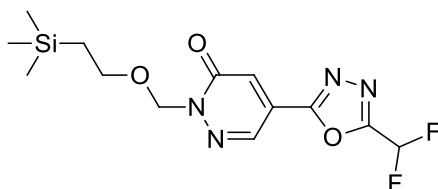
A una solución de 6-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazina-4-carboxilato de etilo (3.0 g, 17.84 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3.7 g, 28.55 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (5.9 g, 35.68 mmol). Después de agitarse a 20 °C por 32 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y acetato de etilo (100 mL). El extracto orgánico separado se lavó con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 6-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazina-4-carboxilato de etilo (2.9 g, 42 %) como un aceite amarillo.

10 Paso 3: 6-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazina-4-carbohidrazida



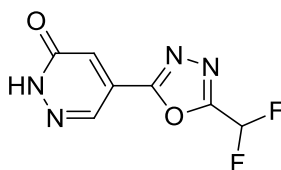
A una solución de 6-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazina-4-carboxilato de etilo (2.9 g, 9.72 mmol) en alcohol etílico (50 mL) se añadió hidrato de hidrazina (85 %, 6.2 g, 105.10 mmol). Después de agitarse a 80 °C por 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de diclorometano en metanol) para proporcionar 6-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazina-4-carbohidrazida (2.5 g, 90 %) como un sólido amarillo.

Paso 4: 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-trimetilsililetoximetil) piridazin-3-ona



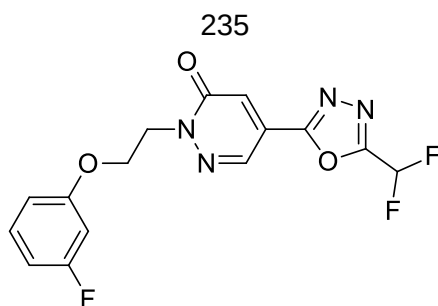
A una solución de 6-oxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazina-4-carbohidrazida (2.5 g, 8.79 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9.1 g, 70.33 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato (6.1 g, 35.16 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de agitarse a 20 °C por 1 hora, la mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (1.27 g, 40 %) como un sólido marrón.

Paso 5: 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-piridazin-6-ona



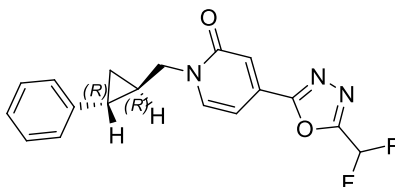
A una solución de 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (1.3 g, 3.69 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (4.2 g, 36.88 mmol). Después de agitarse a 20 °C por 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se ajustó a pH = 8 mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-piridazin-6-ona (571 mg, 59 %) como un sólido amarillo.

Paso 6: 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[2-(3-fluorofenoxi)etil]piridazin-3-ona (Compuesto II-17)

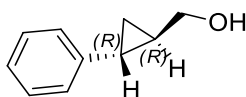


A una solución de 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-benceno (56 mg, 0.26 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió carbonato de sodio (49 mg, 0.47 mmol) y 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-piridazin-6-ona (50 mg, 0.23 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (30 – 60 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[2-(3-fluorofenoxi)etil]piridazin-3-ona (19.2 mg, 23 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 21. Preparación de 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[[[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]metil]piridin-2-ona (Compuesto II-19).



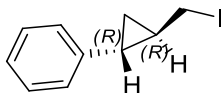
Paso 1: [(1R,2R)-2-fenilciclopropil]metanol



A una solución de (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo (500 mg, 2.63 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tetrahidrofurano, 5.3 mL, 5.3 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó por 16 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar [(1R,2R)-2-fenilciclopropil]metanol (301 mg, 77 %) como un aceite incoloro.

Paso 2: [(1R,2R)-2-(yodometil)ciclopropil]benceno

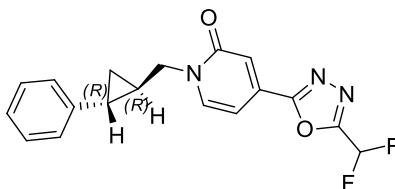


5

A una solución de [(1R,2R)-2-fenilciclopropil]metanol (160 mg, 1.08 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió yoduro (411 mg, 1.62 mmol), imidazol (220 mg, 3.24 mmol) y trifenilfosfano (850 mg, 3.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 0.5 hora y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-TLC (éter de petróleo) para proporcionar [(1R,2R)-2-(yodometil)ciclopropil]benceno (54 mg, 19 %) como un sólido blanco.

10

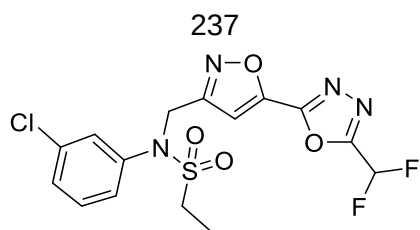
Paso 3: 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[[[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]metil]piridin-2-ona (**Compuesto II-19**).



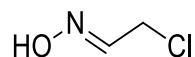
A una solución de [(1R,2R)-2-(yodometil)ciclopropil]benceno (54 mg, 0.21 mmol) y 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-piridin-2-ona (37 mg, 0.17 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió fosfato de potasio (72 mg, 0.52 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (50 – 80 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico) para proporcionar 4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[[[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]metil]piridin-2-ona (5.6 mg, 9 %) como un sólido amarillo.

20

Ejemplo 22. Preparación de N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoxazol-3-il)metil)etanosulfonamida (Compuesto IVb-1**).**

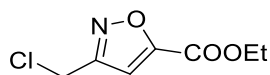


Paso 1: oxima de (1E)-2-cloroacetaldehído



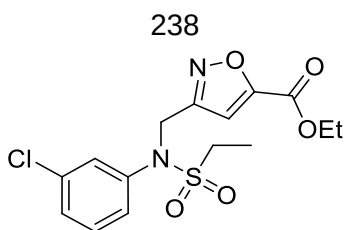
A una solución de 2-cloroacetaldehído (14.5 g, 73.8 mmol, 40 % de pureza) en agua (50 mL) se
 5 añadió acetato de sodio (7.3 g, 88.6 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (6.2 g, 88.6 mmol).
 Después de agitarse a 20 °C durante 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición de
 bicarbonato de sodio saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2).
 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta
 secarse a presión reducida para proporcionar oxima de (1E)-2-cloroacetaldehído (4.0 g, 58 %)
 10 como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 2: 3-(clorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de oxima de (1E)-2-cloroacetaldehído (4.0 g, 42.8 mmol) en tetrahidrofurano (15
 mL) se añadió prop-2-inoato de etilo (4.2 g, 42.8 mmol) e hipoclorito de sodio (181.5 g, 243.8
 15 mmol, 10 % de pureza) a 0 °C. Después de agitarse a 20 °C por 18 horas, la mezcla de reacción
 se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica separada se secó
 sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por
 cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de acetato de etilo en éter de
 petróleo) para proporcionar 3-(clorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo (2.8 g, 35 %) como un
 20 sólido blanco.

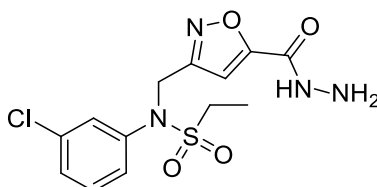
Paso 3: 3-[(3-cloro-N-etilsulfonil-anilino)metil]isoxazol-5-carboxilato de etilo



A una solución de N-(3-clorofenil)etanosulfonamida (461 mg, 2.10 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió 3-(clorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo (200 mg, 1.05 mmol) y carbonato de sodio (334 mg, 3.15 mmol). Después de agitarse a 30 °C por 16 horas, la

5 mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (50 mL x 2). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-[(3-cloro-N-etilsulfonil-anilino)metil]isoxazol-5-carboxilato de etilo (370 mg, 95 %) como un sólido blanco.

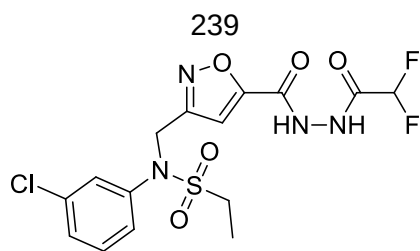
10 Paso 4: N-(3-clorofenil)-N-[[5-(hidrazinacarbonil)isoxazol-3-il]metil] etanosulfonamida



A una solución de 3-[(3-cloro-N-etilsulfonil-anilino)metil]isoxazol-5-carboxilato de etilo (170 mg, 0.46 mmol) en etanol (2 mL) se añadió hidrato de hidrazina (250 mg, 4.89 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C por 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

15 cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar N-(3-clorofenil)-N-[[5-(hidrazinacarbonil)isoxazol-3-il]metil]etanosulfonamida (100 mg, 61 %) como un sólido blanco.

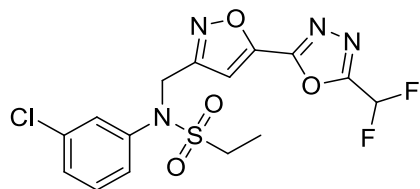
Paso 5: N-(3-clorofenil)-N-[[5-[(2,2-difluoroacetil)amino]carbamoil]-isoxazol-3-il]metil]etanosulfonamida



A una solución de N-(3-clorofenil)-N-[[5-(hidrazinacarbonil)isoxazol-3-il]metil]etanosulfonamida (100 mg, 0.28 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (36 mg, 0.28 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato (49 mg, 0.28 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno.

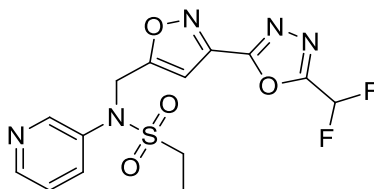
- 5 Después de agitarse a 20 °C por 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para proporcionar N-(3-clorofenil)-N-[[5-[[[(2,2-difluoroacetil)amino]carbamoil]isoxazol-3-il]metil]etano sulfonamida (110 mg, 90 %) como
- 10 un sólido blanco.

Paso 6: N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoxazol-3-il)metil]etanosulfonamida (**Compuesto IVb-1**).

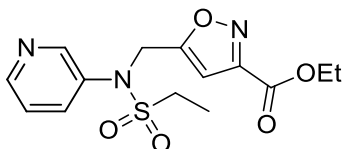


- A una solución de N-(3-clorofenil)-N-[[5-[[[(2,2-difluoroacetil)amino]carbamoil]isoxazol-3-il]metil]etanosulfonamida (100 mg, 0.23 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió reactivo
- 15 Burgess (136 mg, 0.57 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C por 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (35 a 65 % de acetonitrilo en agua y 0.1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar N-(3-clorofenil)-N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]isoxazol-3-il]metil]etanosulfonamida (13 mg, 13 %) como un
- 20 sólido blanco.

Ejemplo 23. Preparación de N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida (IVa-2)



Paso 1: 5-[[etilsulfonil(3-piridil)amino]metil]isoxazol-3-carboxilato de etilo

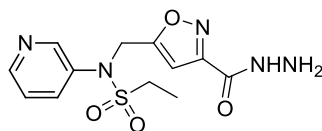


5

A una solución de 5-(p-tolilsulfoniloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1.23 mmol) y N-(3-piridil)etanosulfonamida (275 mg, 1.48 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió carbonato de sodio (391 mg, 3.69 mmol) y yoduro de potasio (20 mg, 0.12 mmol) a 20 °C. Después de agitar a 20 °C por 16 h, el residuo se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con salmuera (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 6 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 5-[[etilsulfonil(3-piridil)amino]metil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (323 mg, 75 %) como un sólido amarillo claro.

10

Paso 2: N-[[3-(hidrazinacarbonil)isoxazol-5-il]metil]-N-(3-piridil)etanosulfonamida

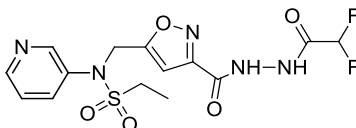


15

A una solución de 5-[[etilsulfonil(3-piridil)amino]metil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (273 mg, 0.80 mmol) en etanol (3 mL) se añadió hidrato de hidrazina (403 mg, 8.04 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C por 1 h y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en

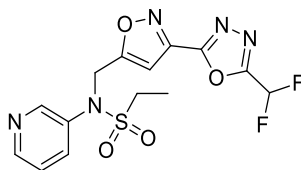
diclorometano) para proporcionar N-[[3-(hidrazinacarbonil)isoxazol-5-il]metil]-N-(3-piridil)etanosulfonamida (204 mg, 75 %) como un aceite amarillo claro.

Paso 3: N-[[3-[(2,2-difluoroacetil)amino]carbamoil]isoxazol-5-il]metil]-N-(3-piridil)etanosulfonamida



5 A una solución de N-[[3-(hidrazinacarbonil)isoxazol-5-il]metil]-N-(3-piridil)etanosulfonamida (184 mg, 0.56 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (80 mg, 0.62 mmol) y (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato (118 mg, 0.69 mmol). Después de agitarse a 20 °C por 1 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar N-[[3-[(2,2-difluoroacetil)amino]carbamoil]isoxazol-5-il]metil]-N-(3-piridil)etanosulfonamida (200 mg, 70 %) como un aceite incoloro.

15 Paso 4: N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida

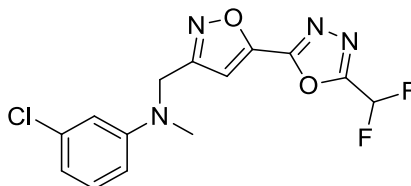


A una solución de N-[[3-[(2,2-difluoroacetil)amino]carbamoil]isoxazol-5-il]metil]-N-(3-piridil)etanosulfonamida (100 mg, 0.25 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió reactivo Burgess (148 mg, 0.62 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h y se enfrió. La solución se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta secarse a presión

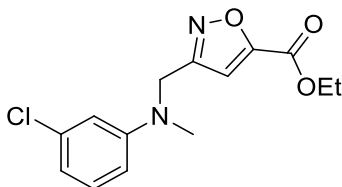
reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 20: 1) para proporcionar N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida (20.3 mg, 21 %) como un sólido blanco.

El método descrito en el Ejemplo 23 también se usó para preparar los Compuestos **IVa-3 y IVa-4**.

5 Ejemplo 24. Preparación de 3-cloro-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoxazol-3-il)metil)-N-metilanilina (Compuesto IVb-2).

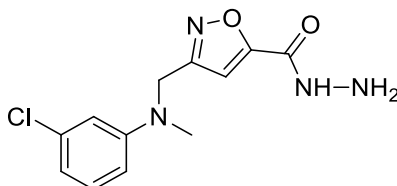


Paso 1: 3-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-5-carboxilato de etilo



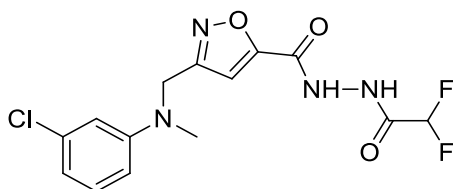
- 10 A una solución de 3-(clorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1.58 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió 3-cloro-N-metil-anilina (291 mg, 2.06 mmol), carbonato de sodio (503 mg, 4.75 mmol) y yoduro de potasio (26 mg, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 horas y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 15 % de acetato de etilo
- 15 en éter de petróleo) para proporcionar 3-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-5-carboxilato de etilo (270 mg, 54 %).

Paso 2: 3-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-5-carbohidrazida



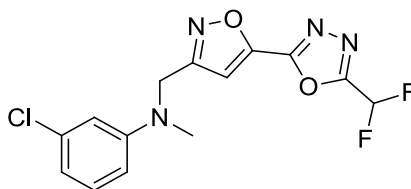
A una solución de 3-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-5-carboxilato de etilo (220 mg, 0.75 mmol) en alcohol etílico (4 mL) se añadió hidrato de hidrazina (440 mg, 7.46 mmol, 85 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-5-carbohidrazida (150 mg, 68 %) como un aceite amarillo.

Paso 3: 3-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]-N'-(2,2-difluoroacetil)isoxazol-5-carbohidrazida



A una solución de 3-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-5-carbohidrazida (150 mg, 0.53 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (69 mg, 0.53 mmol) y (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato (112 mg, 0.64 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]-N'-(2,2-difluoroacetil)isoxazol-5-carbohidrazida (150 mg, 74 %) como un sólido amarillo.

Paso 4: 3-cloro-N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]isoxazol-3-il]metil]-N-metil-anilina (Compuesto IVb-2)

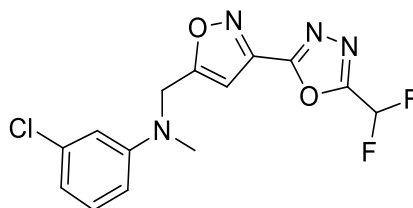


A una solución de 3-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]-N'-(2,2-difluoroacetil)isoxazol-5-carbohidrazida (50 mg, 0.14 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió reactivo Burgess (83 mg, 0.35 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C por 3 horas en un reactor de microondas y se filtró. El

filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (40 – 70 % de acetonitrilo en agua y 0.04 % de hidróxido de amonio y 10 mM bicarbonato de amonio) para proporcionar 3-cloro-N-[[5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]isoxazol-3-il]metil]-N-metil-anilina (7.2 mg, 15 %).

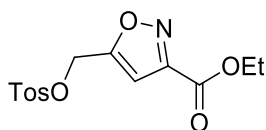
- 5 El método descrito en el Ejemplo 24 también se usó para preparar el Compuesto **IVb-3**.

Ejemplo 25. Preparación de 3-cloro-N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)-N-metilanilina (IVa-1)



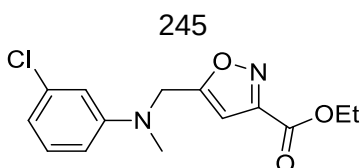
10

Paso 1: 5-(p-tolilsulfoniloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo



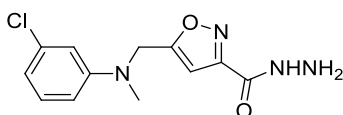
- A una solución de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2.0 g, 11.69 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió trietilamina (1.3 g, 12.85 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 20 °C por 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó con salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-(p-tolilsulfoniloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2.54 g, 64 %) como un sólido blanco.

Paso 2: 5-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-3-carboxilato de etilo



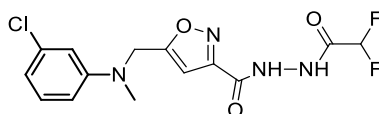
A una solución de 5-(p-tolilsulfoniloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1.23 mmol) y 3-cloro-N-metil-anilina (209 mg, 1.48 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió carbonato de sodio (391 mg, 3.69 mmol) y yoduro de potasio (20 mg, 0.12 mmol). Después de agitar a 20 °C por 16 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con salmuera (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (230 mg, 59 %) como un sólido blanco.

10 Paso 3: 5-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-3-carbohidrazida



A una solución de 5-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (180 mg, 0.61 mmol) en etanol (3 mL) se añadió hidrato de hidrazina (360 mg, 6.11 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C por 1 h y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 5-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-3-carbohidrazida (181 mg, 88 %) como un aceite amarillo claro.

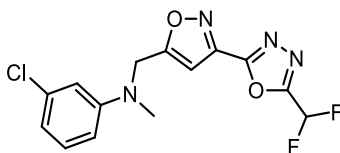
Paso 4: 5-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]-N'-(2,2-difluoroacetil)isoxazol-3-carbohidrazida



A una solución de 5-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]isoxazol-3-carbohidrazida (181 mg, 0.64 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (92 mg, 0.71 mmol) y (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato (135 mg, 0.77 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de

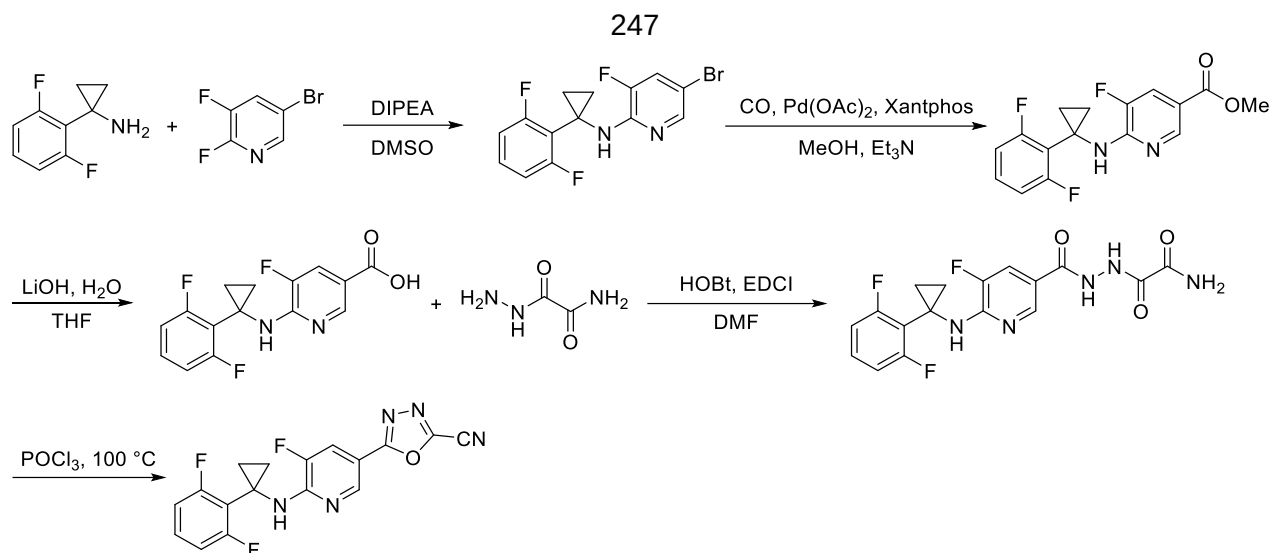
agitarse a 20 °C por 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]-N'-(2,2-difluoroacetil)isoxazol-3-carbohidrazida (148 mg, 62 %) como un sólido blanco.

Paso 5: 3-cloro-N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)-N-metilanilina



A una solución de 5-[(3-cloro-N-metil-anilino)metil]-N'-(2,2-difluoroacetil)isoxazol-3-carbohidrazida (72 mg, 0.20 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió reactivo Burgess (120 mg, 0.50 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h y se enfrió. La solución se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1) para proporcionar 3-cloro-N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)-N-metilanilina (22.2 mg, 27 %) como un aceite amarillo claro.

Ejemplo 26. Preparación de 5-(6-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonitrilo (A-1)



Paso 1: 5-bromo-N-(1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)-3-fluoropiridin-2-amina

A un vial se añadió 1-(2,6-difluorofenil)ciclopropan-1-amina (304 mg, 1.80 mmol), DMSO (3 mL), DIPEA (1.57 mL, 9.0 mmol, 5 equiv), y 5-bromo-2,3-difluoropiridina (0.29 mL, 2.2 mmol, 1.2 equiv). La mezcla homogénea bifásica se calentó hasta 120 °C durante toda la noche bajo atmósfera de N₂ (balón). Al alcanzar los 120 °C, la reacción se vuelve monofásica. Al día siguiente, el análisis de LCMS de la mezcla marrón oscura reveló la conversión completa del socio amina. La reacción se elaboró vertiendo en agua (50 mL) y extrayendo tres veces con EtOAc (30 mL cada una). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación giratoria. El producto crudo, un aceite marrón, se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 – 25 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite pálido amarillo, 400 mg (65 %).

Paso 2: 6-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-fluoronicotinato de metilo

5-Bromo-N-(1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)-3-fluoropiridin-2-amina (686 mg, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.1 mmol) y Xantphos (115 mg, 0.2 mmol) se disolvieron en mezcla de MeOH (6.5 mL) y Et₃N (35 mL). Se adhirió un balón con monóxido de carbono y el gas se burbujeó a través de la solución durante 1 minuto. La mezcla de reacción con el balón de monóxido de carbono acoplado se calentó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se evaporó,

se diluyó con MeOH, se preadsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hex/EtOAc 1:0 gradiente a 4:1) para proporcionar 525 mg (81 %) de producto.

Paso 3: ácido 6-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-fluoronicotínico

Se añadió una solución de LiOH (1.5 mmol, 1.5 mL, 1M en agua) a una solución agitada de 6-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-fluoronicotinato de metilo (161 mg, 0.5 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 3 horas, se enfrió hasta rt y se acidificó con solución de HCl (1M en agua). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x) y salmuera. La fracción orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar 170 mg (rendimiento cuantitativo) de producto.

Paso 4: 2-(2-(6-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-fluoronicotinoil)hidrazineil)-2-oxoacetamida

Se añadió HOBt (4 mg, 0.025 mmol) a una solución de ácido 6-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-fluoronicotínico (154 mg, 0.5 mmol) y 2-hidrazineil-2-oxoacetamida (77 mg, 0.75 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt por 15 min. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (144 mg, 0.75 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; CH₂Cl₂/MeOH; 19:1 gradiente a 3:1) para proporcionar 149 mg de producto que se contaminó con DMF. La trituración del CHCl₃ proporcionó 81 mg (41 %) de material puro.

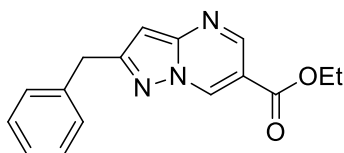
Paso 5: 5-(6-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonitrilo

Una solución de 2-(2-(6-((1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-fluoronicotinoil)hidrazineil)-2-oxoacetamida (61 mg, 0.16 mmol) en POCl₃ (3 mL) se agitó a 100 °C por 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, POCl₃ se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc. Esta solución se

vertió en solución de NaHCO_3 saturada y las capas se separaron. La fracción orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/ EtOAc 1:0 gradiente a 7:3) para proporcionar 18 mg (33 %) de producto.

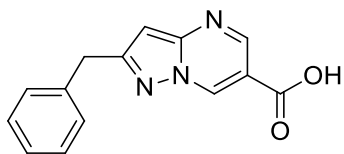
5 Ejemplo 27. Preparación de 1-(5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)-5-fenilpirrolidin-2-ona (Compuesto A-2).

Paso 1: 2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo



A una solución de 2-formil-3-oxo-propanoato de etilo (247 mg, 1.71 mmol) en etanol (5 mL) se
 10 añadió 3-bencil-1H-pirazol-5-amina (300 mg, 1.73 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C por 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para
 15 proporcionar 2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (205 mg, 42 %) como un sólido blanco.

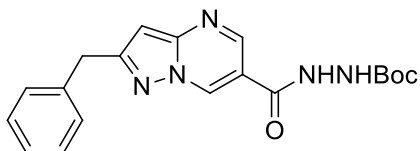
Paso 2: ácido 2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico



A una solución de 2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0.71 mmol) en
 20 tetrahidrofurano (1 mL) y agua (1 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (60 mg, 1.42 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C por 2 horas y se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (1 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Los extractos

orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secarse a presión reducida para proporcionar ácido 2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (180 mg, crudo) como un sólido blanco.

Paso 3: N-[(2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbonil)amino]carbamato de terc-butilo

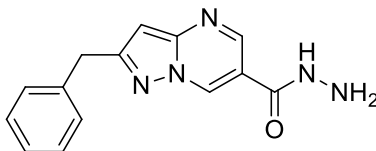


5

A una solución de ácido 2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (130 mg, 0.51 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió HATU (234 mg, 0.61 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (100 mg, 0.77 mmol). Después de agitarse a 0 °C por 15 minutos, se añadió N-aminocarbamato de terc-butilo (75 mg, 0.56 mmol). Después de agitarse a 20 °C por 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y salmuera (50 mL). El extracto orgánico separado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 – 200 mesh, 0 – 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-[(2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbonil)amino]carbamato de terc-butilo (185 mg, 98 %) como un sólido blanco.

10

15 Paso 4: 2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbohidrazida

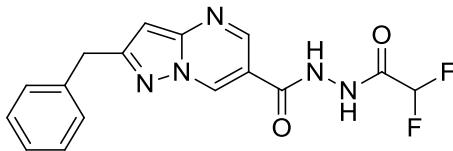


Una solución de N-[(2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbonil)amino]carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.48 mmol) en ácido clorhídrico (4 M en metanol, 5 mL) se agitó a 20 °C por 2 horas y se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (200 mg). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-

20

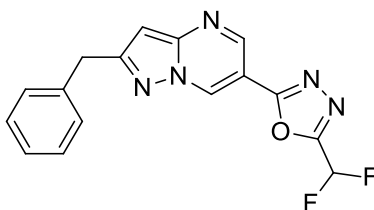
TLC (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar 2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbohidrazida (35 mg, 32 %) como un sólido blanco.

Paso 5: 2-bencil-N'-(2,2-difluoroacetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbohidrazida



- 5 A una solución de 2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbohidrazida (35 mg, 0.13 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (17 mg, 0.13 mmol) y (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato (27 mg, 0.16 mmol). Después de agitarse a 20 °C por 1 hora, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para proporcionar 2-bencil-N'-(2,2-difluoroacetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbohidrazida (35 mg, 77 %) como un sólido blanco.

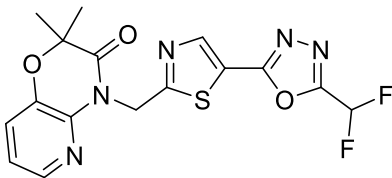
Paso 6: 2-(2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (**Compuesto A-2**)

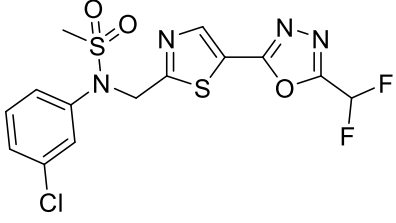
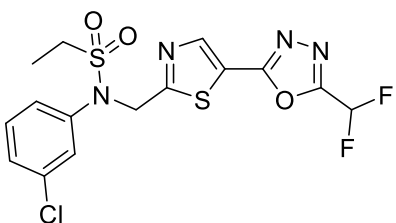
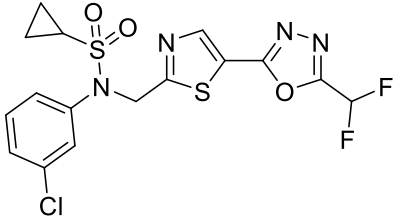


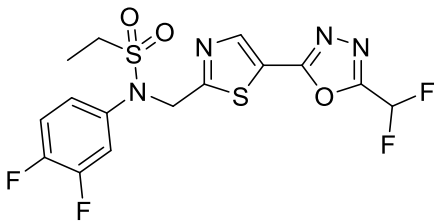
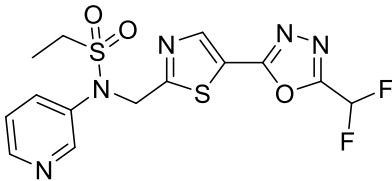
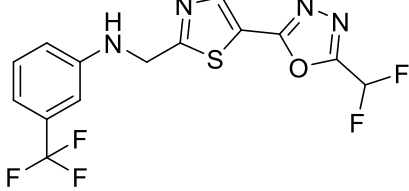
- 15 A una solución de 2-bencil-N'-(2,2-difluoroacetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbohidrazida (35 mg, 0.10 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió reactivo Burgess (109 mg, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 3 horas en un reactor de microondas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (30 – 60 % de acetonitrilo en agua y 0.225 % de ácido fórmico)
- 20 para proporcionar 2-(2-bencilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (2.7 mg, 8 %) como un sólido blanco.

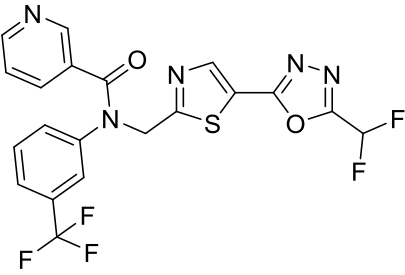
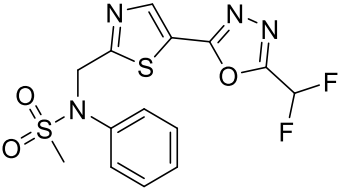
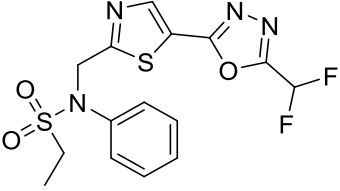
Ensayo bioquímico Los compuestos descritos en la presente descripción se probaron para determinar la potencia contra HDAC6 y la selectividad contra HDAC1 en un ensayo bioquímico. Se adoptó un ensayo bioquímico mediante el uso de un ensayo luminiscente HDAC-Glo I/II (Promega) y se midió la actividad relativa de las proteínas recombinantes HDAC6 y HDAC1. Los compuestos se incubaron primero en presencia de HDAC6 o HDAC1 por separado, seguido de la adición del sustrato luminiscente. Los datos se adquirieron mediante el uso de un lector de placas y la IC₅₀ bioquímica se calculó a partir de los datos en consecuencia. Los datos se tabulan en la Tabla 3 y la Tabla 4. A partir de estos estudios, se determinó que los compuestos de la presente descripción son inhibidores selectivos de HDAC6 sobre HDAC1, proporcionando relaciones de selectividad de aproximadamente 5 a aproximadamente 30,000.

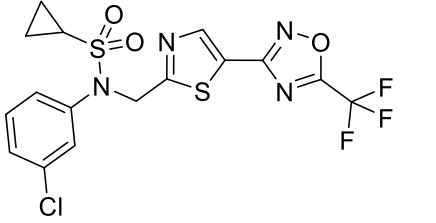
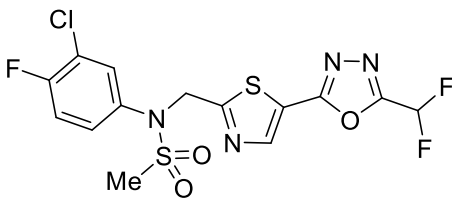
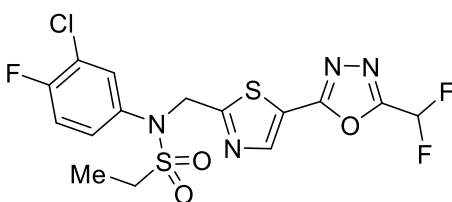
Tabla 3. Datos de caracterización y actividad de HDAC6 de Compuestos de la Fórmula (I).

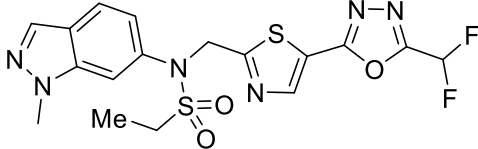
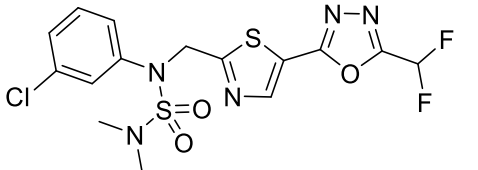
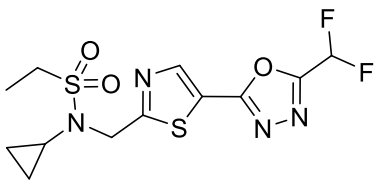
ID de Comp/ Prep	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
I-1 Ejemplo 2	 4-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 1 H), 8.01 – 8.05 (m, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.70 (s, 2 H) LCMS: RT= 5.00 min, m/z= 394.0	0.107

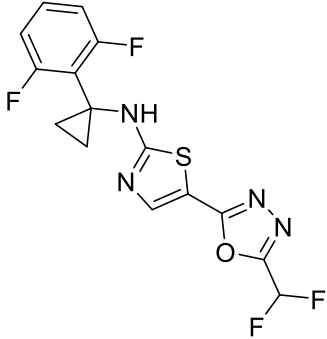
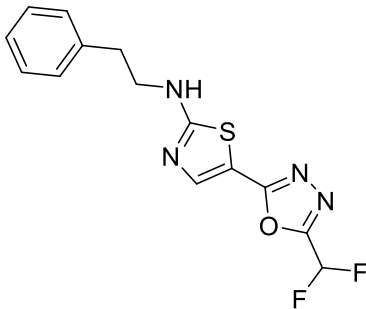
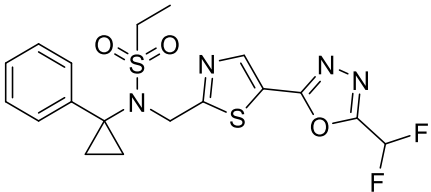
I-2 Ejemplo 4	 <i>N</i> -(3-clorofenil)- <i>N</i> -((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)metanosulfonamida	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 3 H), 6.91 (t, $J = 51.6$ Hz, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.07 (s, 3 H) LCMS: RT= 4.83 min, $m/z = 421.0$	0.021
I-3 Ejemplo 4	 <i>N</i> -(3-clorofenil)- <i>N</i> -((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.25 - 7.40 (m, 3 H), 6.19 (t, $J = 51.6$ Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.18 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) LCMS: RT= 4.90 min, $m/z = 435.0$	0.0044
I-4 Ejemplo 4	 <i>N</i> -(3-clorofenil)- <i>N</i> -((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (s, 1 H), 7.40 - 7.70 (m, 5 H), 5.43 (s, 2 H), 2.95 - 3.00 (m, 1 H), 1.00 - 1.05 (m, 2 H), 0.90 - 0.95 (m, 2 H) LCMS: RT= 5.10 min, $m/z = 447.0$	0.0042

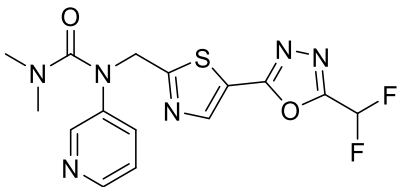
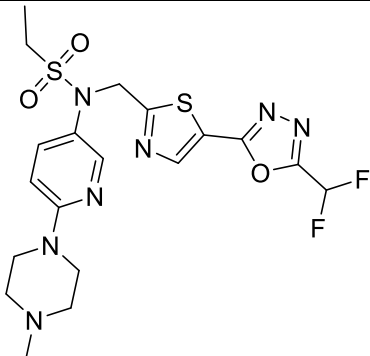
I-5 Ejemplo 4	 <i>N</i>-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-<i>N</i>-(3,4-difluorofenil)etanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 7.30 – 7.40 (m, 1 H), 7.15 – 7.25 (m, 2 H), 6.91 (t, <i>J</i> = 51.2 Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.17 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 1.44 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3 H) LCMS: RT= 4.92 min, <i>m/z</i> = 437.0	0.016
I-6 Ejemplo 4	 <i>N</i>-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-<i>N</i>-(piridin-3-il)etanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (br s, 1 H), 8.58 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.80 – 7.85 (m, 1 H), 7.31 – 7.35 (m 1 H), 6.91 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.21 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) LCMS: RT= 3.39 min, <i>m/z</i> = 402.0	0.029
I-7 Ejemplo 5	 <i>N</i>-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 1 H) 7.52 (t, <i>J</i> = 51.2 Hz, 1 H) 7.22 – 7.35 (m, 2 H) 6.89 – 6.87 (m, 3 H) 4.80 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2 H) LCMS: RT 5.20 min, <i>m/z</i> = 377.0	0.222

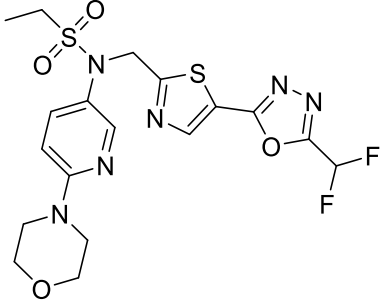
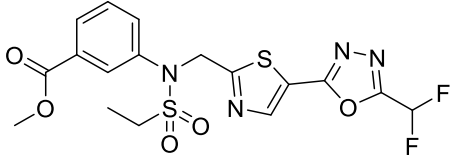
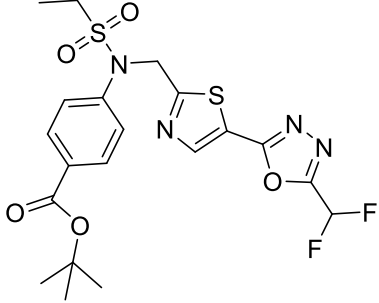
I-8 Ejemplo 6	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 – 8.60 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.35 – 7.45 (m, 2 H), 7.25 – 7.30 (m, 1 H) 7.20 – 7.25 (m, 1 H) 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H) 5.46 (s, 2 H) LCMS: RT= 4.22 min, m/z= 482.0	0.088
I-9 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-N-fenilmetanosulfonamida	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ= 8.37 (s, 1 H), 7.33 - 7.49 (m, 5 H), 6.90 (t, 1 H, J= 51.6 Hz) 5.27 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H) ppm LCMS: RT= 4.42 min, m/z = 387.0	0.051
I-10 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-N-feniletanosulfonamida	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1 H), 7.29 - 7.53 (m, 5 H), 6.90 (t, 1 H, J= 51.5 Hz), 5.30 (s, 2 H), 3.17 (q, J=7.34 Hz, 2 H), 1.45 (t, J=7.46 Hz, 4 H) ppm LCMS: RT= 4.65 min, m/z= 401.0	0.026

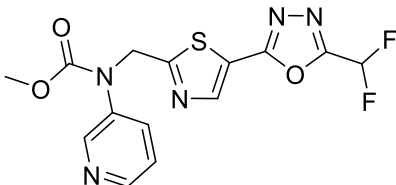
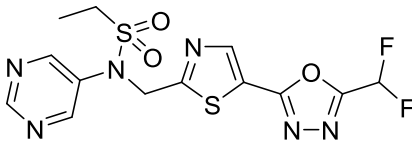
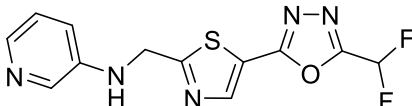
I-12 Ejemplo 4	 N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)thiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ ppm 8.39 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.41 (br s, 1 H) 7.32 (br d, <i>J</i> =3.91 Hz, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 2.48 - 2.59 (m, 1H) 1.10 - 1.17 (m, 2 H) 0.99 - 1.09 (m, 2 H) LCMS: RT= 5.84 min, <i>m/z</i> = 465	0.869
I-13 Ejemplo 4	 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)metanosulfonamida	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (s, 1 H) 7.56 (dd, <i>J</i> =6.36, 2.69 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 1 H) 7.18 (t, <i>J</i> =8.56 Hz, 1 H) 6.76 -7.08 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 3.07 (s, 3 H) LCMS: RT= 4.93 min, <i>m/z</i> = 438.9	0.021
I-14 Ejemplo 4	 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 1 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =6.24, 2.32 Hz, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.16 (t, <i>J</i> =8.68 Hz, 1 H) 6.76 -7.06 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 3.18 (q, <i>J</i> =7.34 Hz, 2 H) 1.45 (t, <i>J</i> =7.34 Hz, 3 H) LCMS: RT= 5.11 min, <i>m/z</i> = 453	0.014

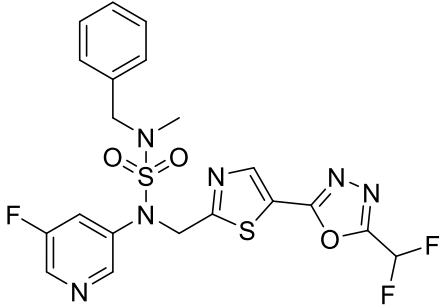
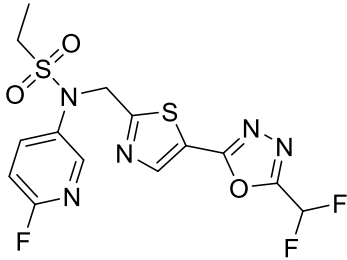
I-15 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-metil-1H-indazol-6-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1 H) 7.98 (d, J=0.98 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.18 (d, J=8.31 Hz, 1H) 6.75 - 7.05 (m, 1 H) 5.39 (s, 2 H) 4.09 (s, 3 H) 3.19 (q, J=7.17 Hz, 2 H) 1.46 (t, J=7.46 Hz, 3 H) LCMS: RT= 4.43 min, m/z = 455.0.	0.014
I-16 Ejemplo 4	 [(3-clorofenil){5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)sulfamoil]dimetilamina	¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.28-7.42 (m, 3 H) 6.76-6.06 (m, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 2.82 (s, 6 H) LCMS: RT= 5.18 min, m/z= 450.0	0.012
I-17 Ejemplo 4	 N-ciclopropil-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H RMN (400 MHz, cloroformo-<i>d</i>) δ ppm 8.42 (s, 1 H) 6.74 - 7.07 (m, 1 H) 4.83 (s, 2 H) 3.21 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 2.70 (br s, 1 H) 1.41 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 0.83 - 0.95 (m, 4 H) LCMS: RT= 4.34 min, m/z= 365.0	1.23

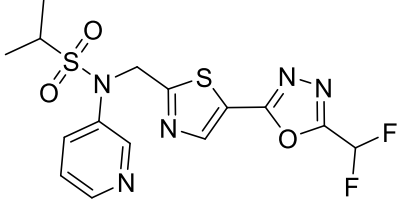
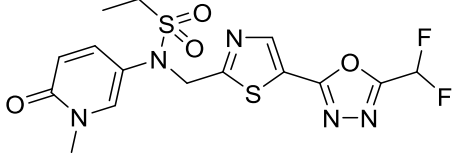
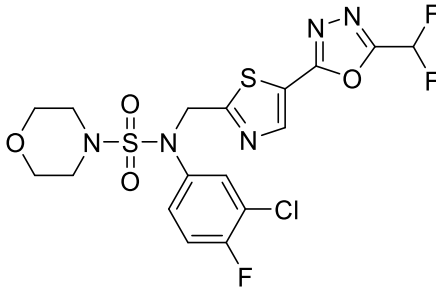
I-18 Ejemplo 7	 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil)tiazol-2-amina	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (br s, 1 H) 7.95 (br s, 1 H) 7.29 - 7.67 (superpuesto m, 2 H) 7.02 - 7.18 (m, 2 H) 1.35 (d, $J=26.80$ Hz, 4 H) LCMS: RT= 4.87 min, m/z= 371.1	1.95
I-19 Ejemplo 7	 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-fenetiltiazol-2-amina	^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.86 (s, 1 H) 7.16 - 7.46 (m, 5 H) 6.68 - 7.03 (m, 1 H) 5.75 (br s, 1 H) 3.64 (br d, $J=6.11$ Hz, 2 H) 3.02 (br t, $J=6.85$ Hz, 2 H) LCMS: RT= 4.73 min, m/z= 323.0.	13.6
I-20 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-fenilciclopropil)etanosulfonamida	^1H NMR (400MHz, CDCl_3-d_3) δ 8.78 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.50 (d, $J=7.34$ Hz, 2 H), 7.26-7.38 (m, 4 H), 7.04 (s, 0.25 H), 6.91 (s, 0.5 H), 6.78 (s, 0.25 H), 4.94 (s, 2 H), 2.81 (q, $J=7.58$ Hz, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 1.31-1.22 (m, 5 H).	4.14

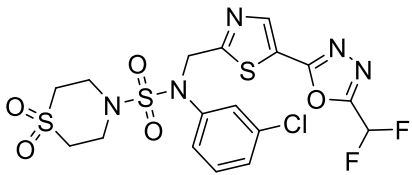
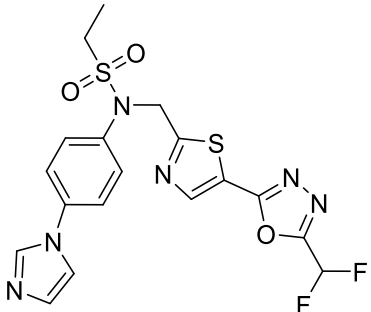
		LCMS: RT= 6.12, m/z = 441.1	
I-21 Ejemplo 6	 1-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-3,3-dimetil-1-(piridin-3-il)urea	¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 9.55 (s, 1 H) 8.78 (br d, <i>J</i> =5.62 Hz, 1 H) 8.52 - 8.59 (m, 2 H) 8.06 (br d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.26 (t, <i>J</i> =51.2 Hz, 1 H) 6.33 (s, 2 H) 3.09 (s, 6 H). LCMS RT= 2.85 min, m/z = 381.1	1.2
I-22 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)etanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.21 (t, <i>J</i> = 51.2 Hz, 1H), 6.79 (m, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.56 (m, 4 H), 3.25 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.51 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H). m/z = 500.1	0.143

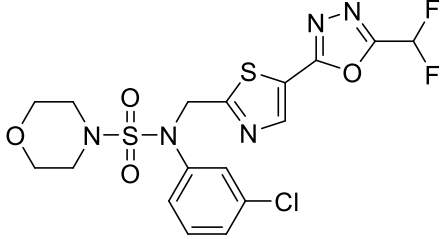
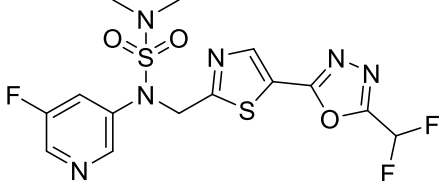
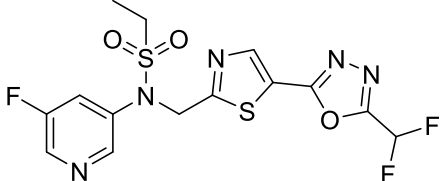
I-23 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)etanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.54 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 3.66 (m, 4 H), 3.44 (m, 4 H), 3.30 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). m/z = 487.1	0.417
I-24 Ejemplo 4	 3-(N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etilsulfonamido)benzoato de metilo	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.95-7.83 (m, 2 H), 7.67-7.39 (m, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.45-3.33 (m, 2), 1.28 (t, J=7.21 Hz, 3 H). LCMS RT = 4.73 min, m/z = 459.1	0.031
I-25 Ejemplo 4	 4-(N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etilsulfonamido)benzoato de metilo	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1 H), 8.01 (m, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.57 (s, 9 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).	0.101

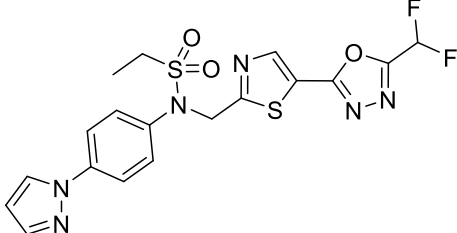
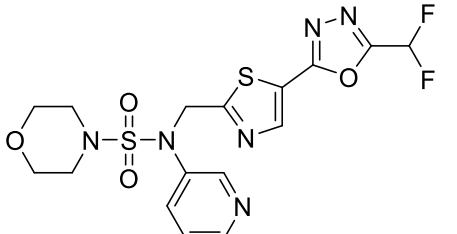
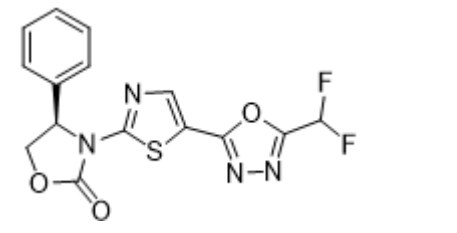
	il)metil)etilsulfonamido)benzoato de terc-butilo	m/z = 501.1	
I-26 Ejemplo 6	 ((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)(piridin-3-il)carbamato de metilo	¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 9.55 (s, 1 H) 8.85 (br d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.45 (br d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 8.06 – 8.13 (m, 1 H) 7.26 (t, <i>J</i> =51.2 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H). LCMS RT = 2.97 min, m/z = 368.0	2.5
I-27 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(pirimidin-5-il)etanosulfonamida	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (s, 1 H), 9.00 (s, 2 H), 8.53 (s, 1 H), 7.70-7.30 (m, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 3.55-3.40 (m, 2 H), 1.31 (t, -7.34 Hz, 3 H). LCMS RT = 3.84 min, m/z = 403.0	0.050
I-28 Ejemplo 4		¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.58 (s, 1 H) 8.22 - 8.32 (m, 2 H) 7.69 - 7.78 (m, 2 H)	1.5

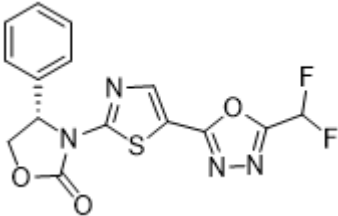
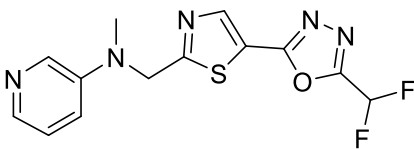
	N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)piridin-3-amina	7.26 (t, J=51.2 Hz, 1 H) 6.17 (s, 2 H). LCMS RT = 1.24 min, m/z = 310.1	
I-29 Ejemplo 4		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃ -d ₃) δ 8.55 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.67 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 7.36-7.28 (m, 2 H), 7.19 (d, J=6.60 Hz, 2 H), 7.04-6.77 (m, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 2.74 (s, 3 H). LCMS RT = 5.23 min, m/z = 511.1	0.041
I-30 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-fluoropiridin-3-il)etanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). m/z = 420.0	0.011

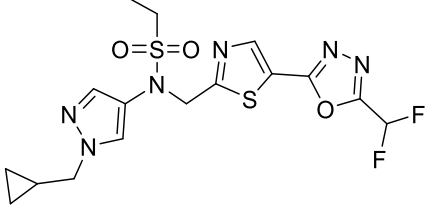
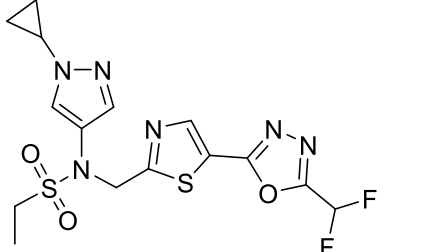
I-31 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridin-3-il)propano-2-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (s, 1 H), 8.50 (m, 2 H), 8.02 (m, 1 H), 7.40-7.66 (m, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). m/z = 416.1	0.042
I-32 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)etanosulfonamida	^1H RMN (400MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.47 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.66 (d, J=9.54, 1 H), 7.35 (s, 0.25 H), 7.22 (s, 0.5 H), 7.09 (s, 0.25 H), 6.53 (d, J=9.54 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.35-3.30 (m, 2 H), 1.43 (t, J=7.34 Hz, 3 H). LCMS RT = 3.53 min, m/z = 432.1	0.411
I-33 Ejemplo 4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1 H), 7.86-7.95 (m, 1 H), 7.35-7.69 (m, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 3.58 (m, 4 H), 3.20 (m, 4 H). m/z = 510.0	0.047

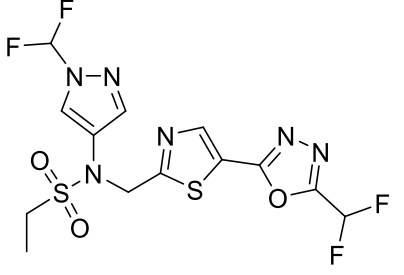
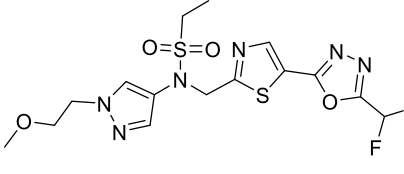
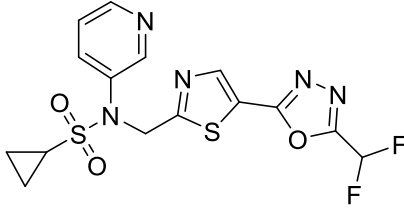
	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)morfolina-4-sulfonamida		
I-34 Ejemplo 4	 N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)tiomorfolina-4-sulfonamida 1,1-dióxido	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8.41 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 3 H) 6.91 (t, <i>J</i> =52.4 Hz, 1 H) 5.15 (s, 2 H) 3.73 - 3.82 (m, 4H) 3.05 - 3.13 (m, 4 H). LCMS RT = 4.83 min, <i>m/z</i> = 540.0	0.022
I-35 Ejemplo 4	 N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.51 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.69-7.76 (m, 5 H), 7.3 (t, <i>J</i> = 51.2 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 3.37 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 1.30 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H). <i>m/z</i> = 467.0	0.008

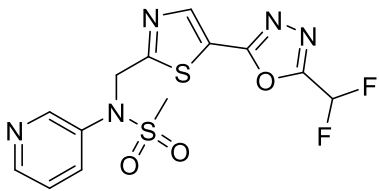
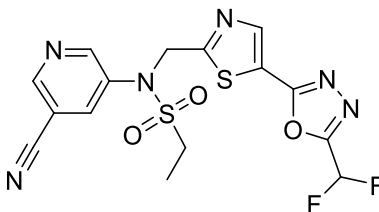
I-36 Ejemplo 4	 N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)morfolina-4-sulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.54-7.58 (m, 2 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 3.59 (m, 4 H), 3.18 (m, 4 H). m/z = 492.1	0.005
I-37 Ejemplo 4		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (s, 1 H), 8.54 (d, J=9. Hz, 2 H), 8.10 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 7.65-7.39 (m, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 2.83 (s, 6 H). LCMS RT = 4.39 min, m/z = 435.1	0.013
I-38 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)etanosulfonamida	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62-8.52 (m, H), 8.13-8.09 (m, 1 H), 7.65-7.39 (m, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 3.55 -3.45 (m, 2 H), 1.30 (t, J=7.34 Hz, 3 H). LCMS RT = 4.32 min, m/z = 420.0	0.019

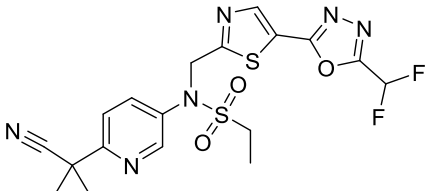
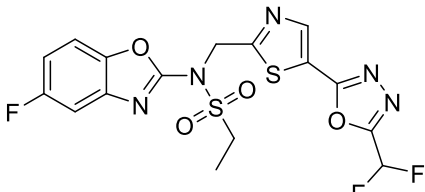
I-39 Ejemplo 4	 N-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 8.36 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.69 - 7.77 (m, 3 H) 7.55 (d, <i>J</i>=8.31 Hz, 2 H) 6.90 (t, <i>J</i>=52.0 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 5.31 (s, 2 H) 3.19 (d, <i>J</i>=7.34 Hz, 2 H) 1.46 (t, <i>J</i>=7.46 Hz, 3 H). LCMS RT = 4.67 min, <i>m/z</i> = 467.0	0.010
I-40 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridin-3-il)morfolina-4-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 7.97 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.22 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 3.36 (m, 4 H), 3.10 (m, 4 H). <i>m/z</i> = 459.1	4.22
I-43 Ejemplo 3	 (R)-3-(5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	¹H RMN (400 MHz, METANOL-<i>d</i>₄) δ = 8.07 (s, 1 H) 7.40 (s, 5 H) 7.19 (t, 1 H, <i>J</i>= 51.6 Hz) 5.84 (dd, <i>J</i>=8.80, 3.67 Hz, 1 H) 5.03 (t, <i>J</i>=8.80 Hz, 1 H) 4.48 (dd, <i>J</i>=8.93, 4.03 Hz, 1 H) ppm	0.085

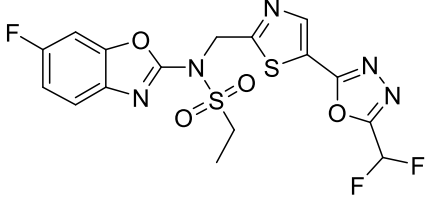
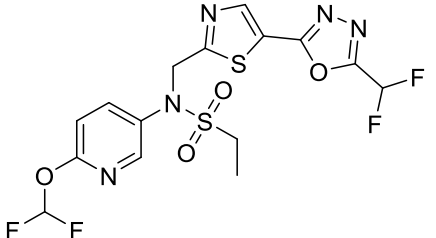
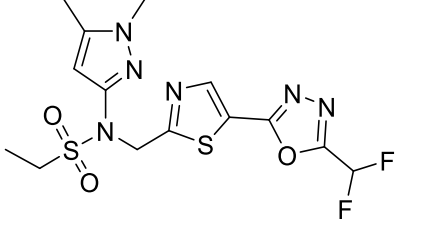
		LCMS: RT= 4.67 min, m/z = 365.1	
I-44 Ejemplo 3	 (S)-3-(5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ= 8.07 (s, 1 H), 7.40 (s, 4 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.19 (t, 1 H, J= 5.6 Hz), 5.84 (dd, J=8.56, 3.91 Hz, 1 H), 5.03 (t, J=8.93 Hz, 1 H), 4.43 - 4.51 (m, 1 H) ppm LCMS: RT = 4.95 min, m/z = 365.1	8.97
I-45 Ejemplo 5	 N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 8.27 – 8.24 (m, 2 H), 7.78 – 7.67 (m, 2 H), 7.23 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.15 (s, 2 H), 2.90 (s, 3 H). LCMS RT = 2.431 min, m/z = 324.0	1.3

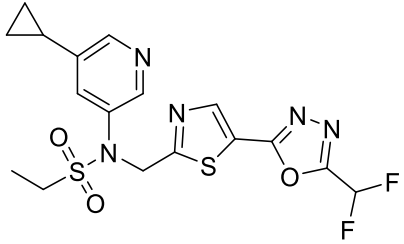
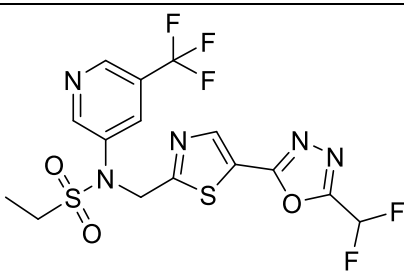
I-46 Ejemplo 4	 N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.93 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.18 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.31 – 1.22 (m, 1 H), 0.70 – 0.62 (m, 2 H), 0.38 – 0.32 (m, 2 H). LCMS RT = 2.417 min, m/z = 444.9	0.077
I-47 Ejemplo 4	 N-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.58 – 3.52 (m, 1 H), 3.16 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 8.0 Hz, 3 H), 1.13 – 1.00 (m, 4 H). LCMS RT = 1.223 min, m/z = 430.9	0.070

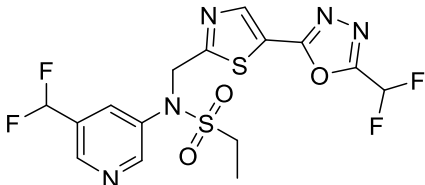
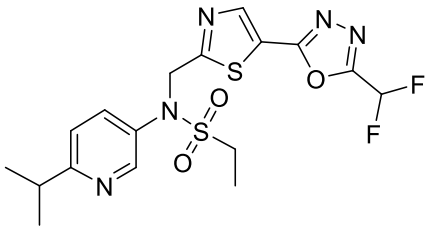
I-48 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.35 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.96 (t, J = 60.4 Hz, 1 H), 6.84 (t, J = 45.2 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.10 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 3.543 min, m/z = 441.1	0.262
I-49 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.22 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 3.093 min, m/z = 448.9	0.134
I-50 Ejemplo 4		1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.53 – 8.50 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.79 – 7.76 (m, 1 H), 7.30 – 7.26 (m, 1 H), 6.83 (t, J = 51.6	0.036

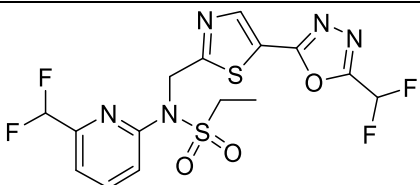
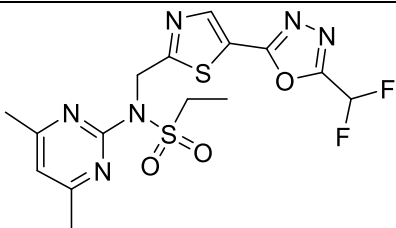
	N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridin-3-il)ciclopropanosulfonamida	Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 2.53 – 2.46 (m, 1 H), 1.06 – 0.95 (m, 4 H). LCMS RT = 2.897 min, m/z = 414.1	
I-51 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridin-3-il)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.93 – 7.90 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 – 7.44 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.84 (s, 2 H), 3.00 (s, 3 H). LCMS RT = 1.096 min, m/z = 387.9	0.676
I-52 Ejemplo 4	 N-(5-cianopiridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.96 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.18 – 8.17 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.21 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.44 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	0.022

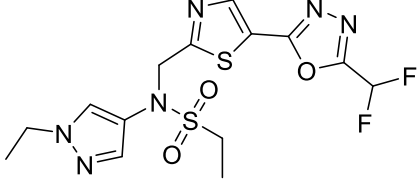
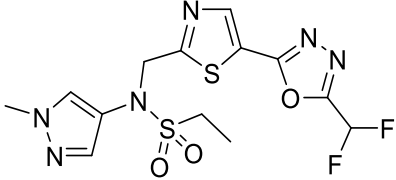
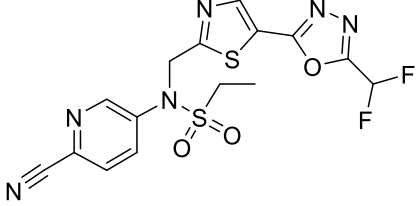
		LCMS RT = 0.752 min, m/z = 427.1	
I-53 Ejemplo 4	 N-(6-(2-cianopropan-2-yl)piridin-3-yl)- N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-yl)tiazol-2- il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.22 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.75 (s, 6 H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.828 min, m/z = 469.2	0.317
I-54 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4- oxadiazol-2-yl)tiazol-2-yl)metil)-N-(5- fluorobenzo[d]oxazol-2- il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45 (s, 1 H), 7.40 – 7.38 (m, 1 H), 7.10 – 6.91 (m, 3 H), 5.40 (s, 2 H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.52 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 3.800 min, m/z = 460.0	0.104

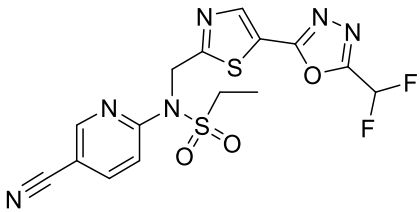
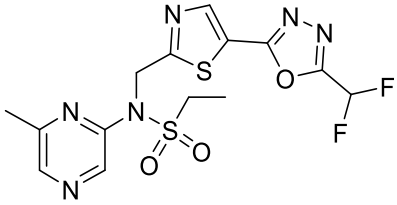
I-55 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.44 (s, 1 H), 7.29 – 7.21 (m, 2 H), 7.10 – 7.04 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.52 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.863 min, m/z = 459.7	0.124
I-56 Ejemplo 4	 N-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 7.06 – 6.76 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.47 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.886 min, m/z = 468.1	0.050
I-57 Ejemplo 4		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.27 (q, J =	0.117

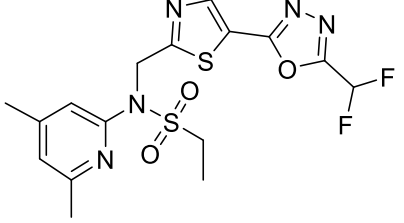
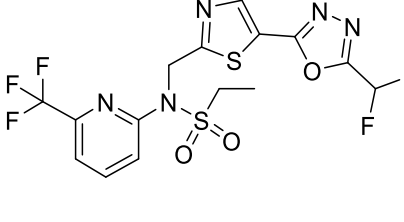
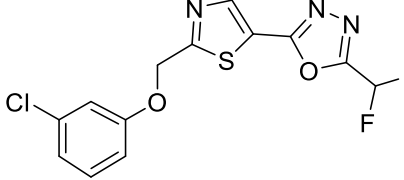
	N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)etanosulfonamida	7.6 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 3.486 min, m/z = 418.9	
I-58 Ejemplo 4	 N-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.19 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.92 – 1.89 (m, 1 H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.11 – 1.05 (m, 2 H), 0.76 – 0.74 (m, 2 H). LCMS RT = 0.992 min, m/z = 442.3	0.025
I-59 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.22 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	0.030

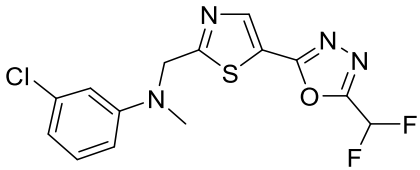
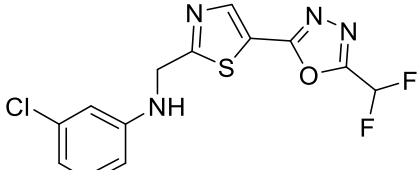
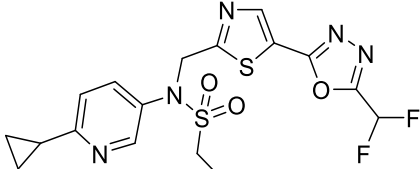
	(trifluorometil)piridin-3-il)etanosulfonamida	LCMS RT = 1.190 min, m/z = 469.8	
I-60 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-(difluorometil)piridin-3-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.85 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 52.0 Hz, 1 H), 6.74 (t, J = 56.0 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.22 (q, J = 4.0 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 8.0 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.508 min, m/z = 452.1	0.070
I-61 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-isopropilpiridin-3-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.75 – 7.71 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.11 – 3.03 (m, 1 H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).	0.073

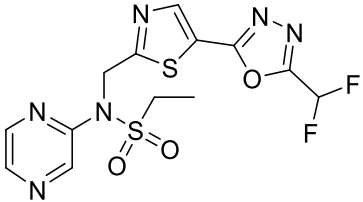
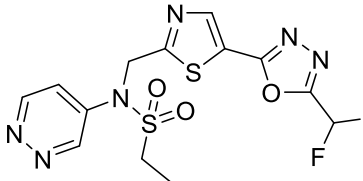
		LCMS RT = 0.757 min, m/z = 444.2	
I-62 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.30 (s, 1 H), 7.85 – 7.69 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.81 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.47 (t, J = 79.2 Hz, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.29 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.238 min, m/z = 452.1	0.0206
I-63 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)thiazol-2-il)metil)-N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 3.95 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.44 (s, 6 H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 3.758 min, m/z = 431.2	0.018

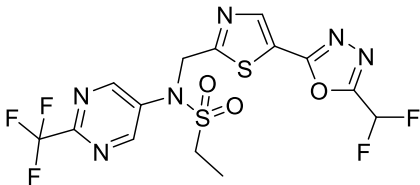
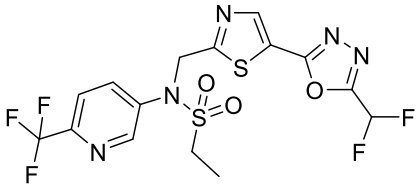
I-64 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.50 – 1.40 (m, 6 H). LCMS RT = 1.418 min, m/z = 418.9	0.065
I-65 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.11 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.950 min, m/z = 404.9	0.022
I-66 Ejemplo 4		1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.87 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.23 (q, J	0.029

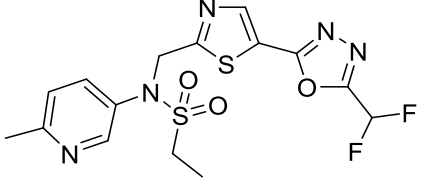
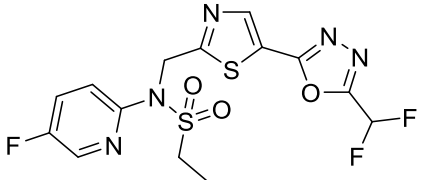
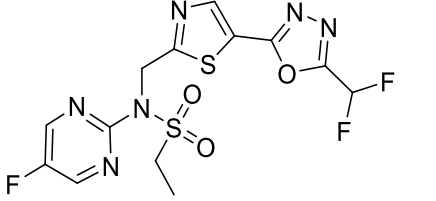
	N-(6-cianopiridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	= 7.2 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.030 min, m/z = 426.8	
I-67 Ejemplo 4	 N-(5-cianopiridin-2-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.96 – 7.78 (m, 2 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 3.48 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.180 min, m/z = 427.1	0.037
I-68 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-metilpirazin-2-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 3.38 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.42 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.657 min, m/z = 417.1	0.100

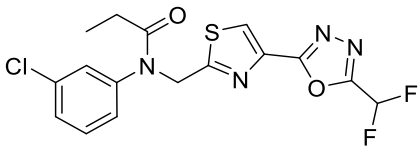
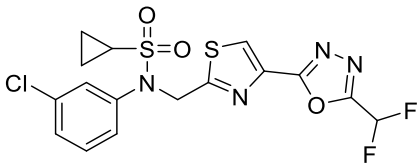
I-69 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.02 – 6.72 (m, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 3.24 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.36 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). LCMS RT = 3.082 min, m/z = 429.9	0.071
I-70 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.42 (s, 1 H), 8.07 – 8.02 (m, 1 H), 7.92 – 7.89 (m, 1 H), 7.61 – 7.58 (m, 1 H), 7.19 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 3.57 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.965 min, m/z = 470.1	0.0281
I-71 Ejemplo 8	 2-(2-((3-clorofenoxi)metil)tiazol-5-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (s, 1 H), 7.29 – 7.24 (m, 1 H), 7.06 – 7.04 (m, 2 H), 6.94 – 6.78 (m, 2 H), 5.43 (s, 2 H).	0.251

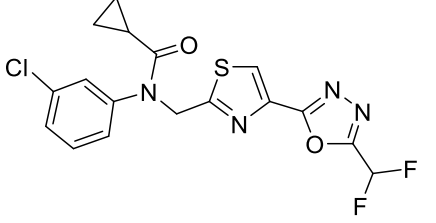
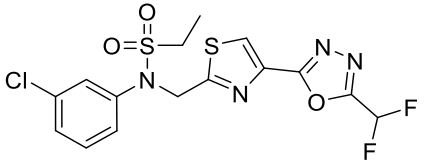
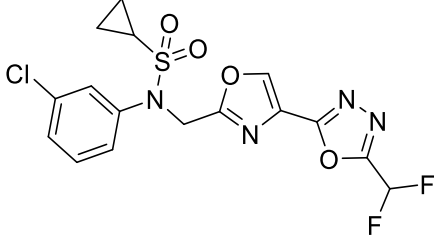
		LCMS RT = 1.840 min, m/z = 344.1	
I-72 Ejemplo 5	 3-cloro-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-metilanilina	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 7.43 – 6.70 (m, 5 H), 4.93 (s, 2 H), 3.26 (s, 3 H). LCMS RT = 3.547 min, m/z = 356.8	0.034
I-73 Ejemplo 5	 3-cloro-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)anilina	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37 (s, 1 H), 7.06 – 6.44 (m, 5 H), 4.66 (s, 3 H). LCMS RT = 2.368 min, m/z = 343.1	0.046
I-74 Ejemplo 4		¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.33 – 7.07 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 3.31 – 3.27 (m,	0.016

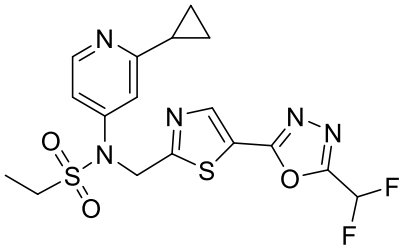
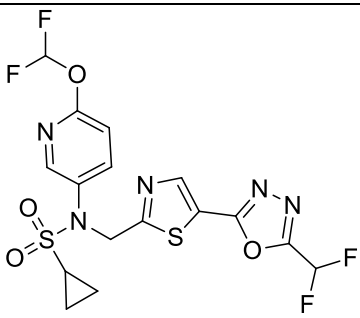
	N-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	2 H), 2.11 – 2.08 (m, 1 H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.04 – 0.94 (m, 4 H). LCMS RT = 5.273 min, m/z = 441.9	
I-75 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(pirazin-2-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.00 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.39 – 8.35 (m, 2 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 3.41 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.823 min, m/z = 403.1	0.023
I-76 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridazin-4-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.42 – 7.40 (m, 1 H), 7.22 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.85 (s, 2 H), 3.10 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).	0.097

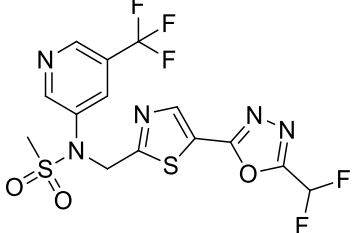
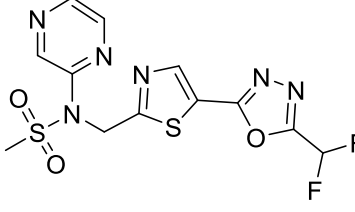
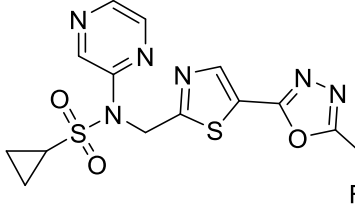
		LCMS RT = 3.671 min, m/z = 402.9	
I-77 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.10 (s, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.32 (d, J = 12 Hz, 2 H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.594 min, m/z = 471.1	0.155
I-78 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.86 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.882 min, m/z = 470.1	0.059

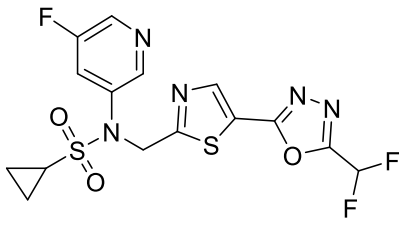
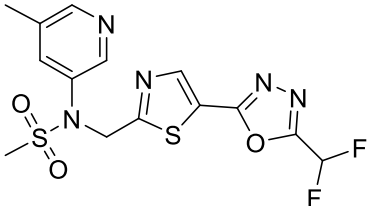
I-79 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-metilpiridin-3-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.73 – 7.68 (m, 1 H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.616 min, m/z = 416.2	0.073
I-80 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.70 – 7.60 (m, 1 H), 7.50 – 7.40 (m, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.661 min, m/z = 419.9	0.0265
I-81 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)etanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (s, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 3.91 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	0.116

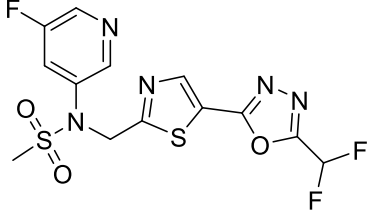
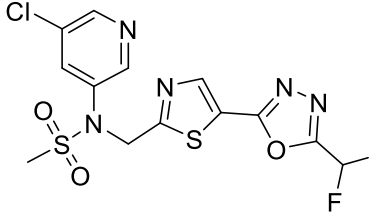
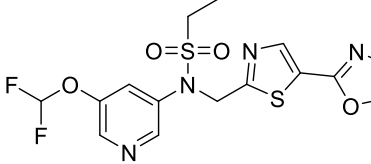
		LCMS RT = 1.977 min, m/z = 421.1	
I-82 Ejemplo 9	 N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)propionamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 7.37 – 7.32 (m, 2 H), 7.25 – 7.23 (m, 1 H), 7.10 – 7.07 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 2.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.931 min, m/z = 399.1	4.1
I-83 Ejemplo 10	 N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.26 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.41 – 7.30 (m, 3 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 2.59 – 2.52 (m, 1 H), 1.18 – 1.13 (m, 2 H), 1.08 – 1.04 (m, 2 H). LCMS RT = 0.944 min, m/z = 447.1	0.759

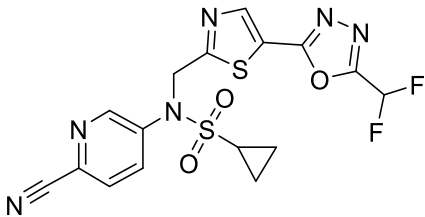
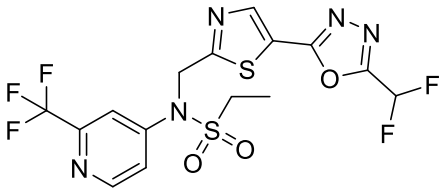
I-84 Ejemplo 9	 N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27 (s, 1 H), 7.40 – 7.20 (m, 4 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 1.50 – 1.40 (m, 1 H), 1.18 – 1.09 (m, 2 H), 0.83 – 0.74 (m, 2 H). LCMS RT = 1.163 min, m/z = 410.8	7.5
I-85 Ejemplo 10	 N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.26 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.37 – 7.31 (m, 3 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.922 min, m/z = 435.0	0.584
I-86 Ejemplo 10	 N-(3-clorofenil)-N-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.39 – 7.37 (m, 1 H), 7.33 – 7.30 (m, 2 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 2.69 – 2.65 (m, 1 H), 1.09 – 0.90 (m, 4 H).	8.0

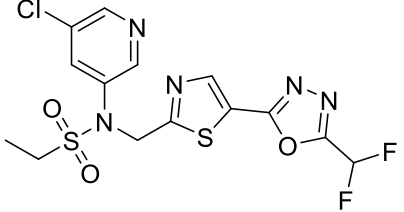
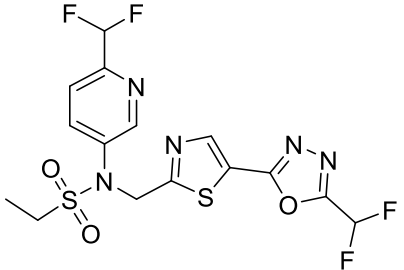
	il)oxazol-2- il)metil)ciclopropanosulfonamida	LCMS RT = 3.210 min, m/z = 431.1	
I-87 Ejemplo 4	 N-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 – 8.36 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.18 – 7.14 (m, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 3.26 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.04 – 1.95 (m, 1 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.05 – 1.00 (m, 4 H). LCMS RT = 1.094 min, m/z = 441.9	0.039
I-88 Ejemplo 4	 N-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 72.0 Hz, 1 H), 7.06 – 6.77 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 2.64 – 2.48 (m, 1 H), 1.21 – 0.98 (m, 4 H). LCMS RT = 0.957 min, m/z = 479.9	0.048

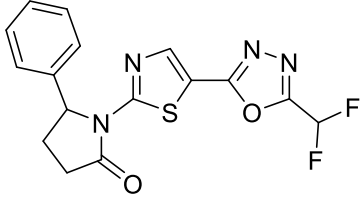
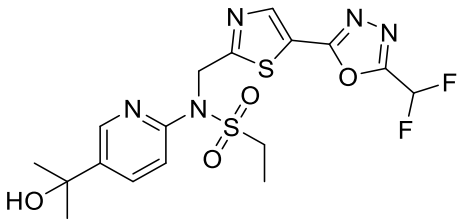
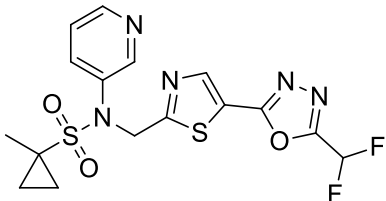
I-89 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.12 (s, 3 H). LCMS RT = 0.878 min, m/z = 455.9	0.049
I-90 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(pirazin-2-il)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1 H), 8.47 – 8.36 (m, 3 H), 6.91 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 3.27 (s, 3 H). LCMS RT = 0.943 min, m/z = 389.1	0.041
I-91 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(pirazin-2-il)ciclopropanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.46 – 8.35 (m, 3 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 2.72 – 2.61 (m, 1 H), 1.27 – 1.21 (m, 2 H), 1.11 – 1.01 (m, 2 H).	0.018

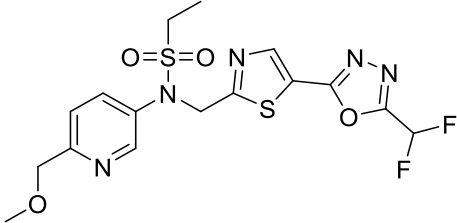
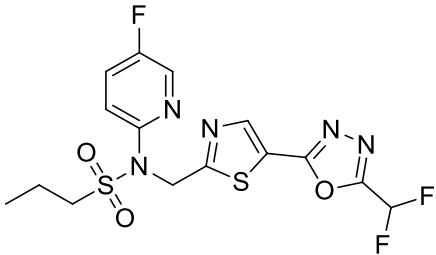
		LCMS RT = 1.031 min, m/z = 415.1	
I-92 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.68 – 7.62 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 2.63 – 2.52 (m, 1 H), 1.17 – 1.02 (m, 4 H). LCMS RT = 2.295 min, m/z = 431.9	0.014
I-93 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-metilpiridin-3-il)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 – 8.43 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H). LCMS RT = 0.828 min, m/z = 401.9	0.055

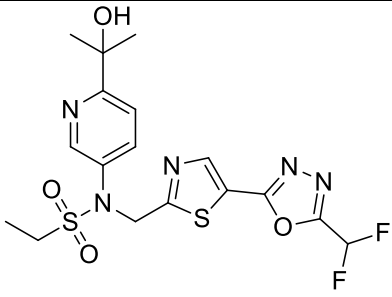
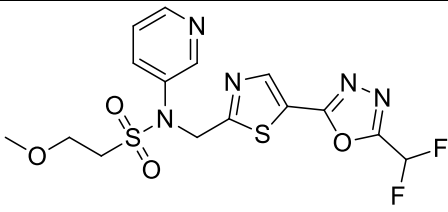
I-94 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.68 – 7.65 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.12 (s, 3 H). LCMS RT = 1.877 min, m/z = 406.1	0.025
I-95 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H). LCMS RT = 2.188 min, m/z = 421.8	0.0235
I-96 Ejemplo 4	 N-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.58 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.44 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	0.010

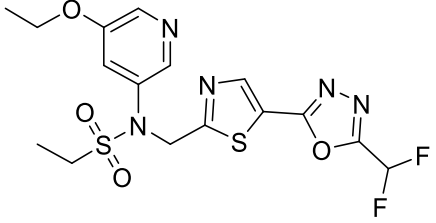
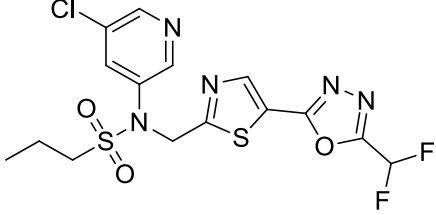
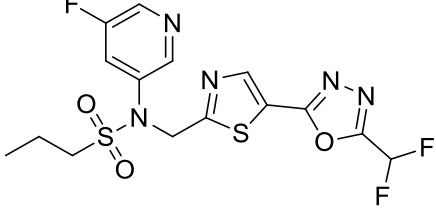
		LCMS RT = 0.907 min, m/z = 467.8	
I-97 Ejemplo 4	 N-(6-cianopiridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)ciclopropanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 2.59 – 2.53 (m, 1 H), 1.16 – 1.07 (m, 4 H). LCMS RT = 0.859 min, m/z = 439.0	0.010
I-98 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.61 – 7.53 (m, 1 H), 6.83 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.956 min, m/z = 469.9	0.069

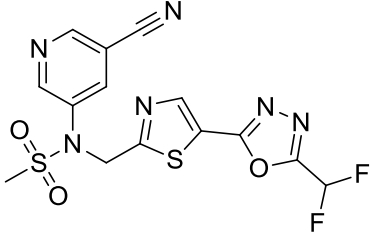
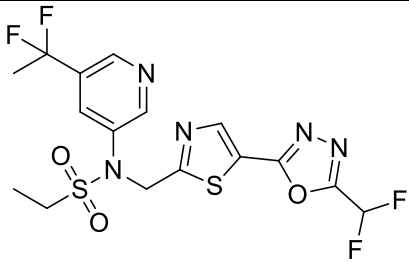
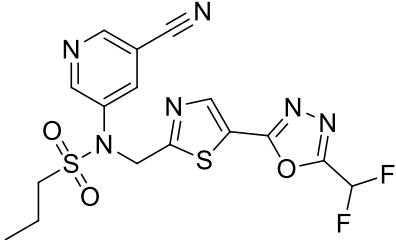
I-99 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.89 (t, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.461 min, m/z = 435.9	0.0189
I-100 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-(difluorometil)piridin-3-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.01 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.63 (t, J = 55.2 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.547 min, m/z = 452.1	0.065

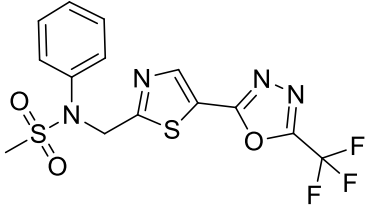
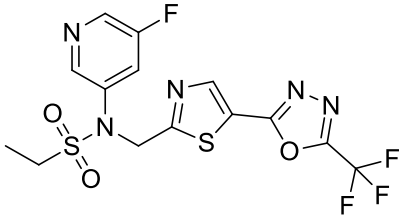
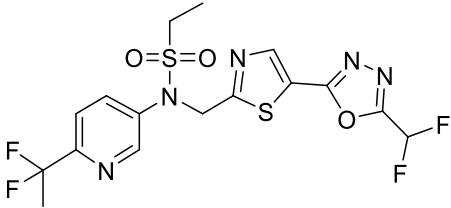
I-101 Ejemplo 3	 1-(5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)-5-fenilpirrolidin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1 H), 7.38 – 7.30 (m, 3 H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.88 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.93 – 2.74 (m, 3 H), 2.25 – 2.20 (m, 1 H). LCMS RT = 2.937 min, m/z = 362.9	0.171
I-102 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 3.29 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.61 (s, 6 H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.017 min, m/z = 459.9	0.137
I-103 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-1-(ciclopropil)sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.87 – 7.81 (m, 1 H), 7.38 – 7.31 (m, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H)	0.013

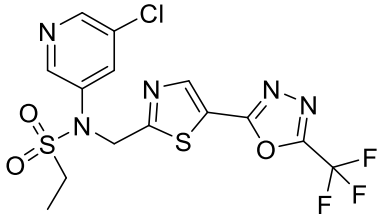
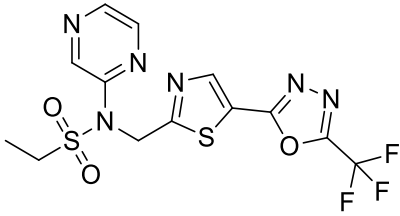
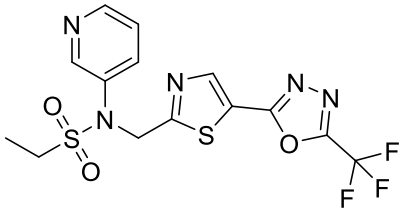
	metil-N-(piridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida	H), 5.35 (s, 2 H), 1.59 (s, 3 H), 1.22 – 1.15 (m, 2 H), 0.79 – 0.72 (m, 2 H). LCMS RT = 0.956 min, m/z = 427.9	
I-104 Ejemplo 4	 N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(6-(metoximetil)piridin-3-il)etanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.83 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.20 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.789 min, m/z = 446.2	0.051
I-105 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.69 – 7.63 (m, 1 H), 7.51 – 7.43 (m, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.20 – 3.14 (m, 2 H), 1.91 – 1.83 (m, 2 H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	0.0268

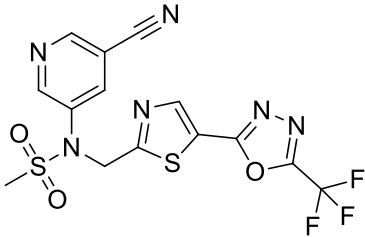
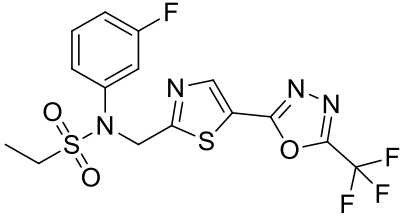
		LCMS R_T = 0.684 min, m/z = 433.9	
I-106 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 52.0 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 3.30 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.63 (s, 1 H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.30 – 1.23 (m, 6 H). LCMS R_T = 1.467 min, m/z = 460.2	0.480
I-107 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-metoxi-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.91 – 7.88 (m, 1 H), 7.36 – 7.33 (m, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.87 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.35 (t, J = 5.2 Hz, 2 H). LCMS R_T = 1.284 min, m/z = 431.9	0.0212

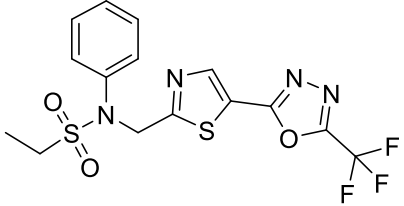
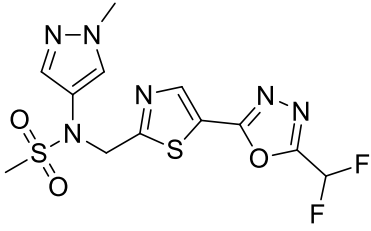
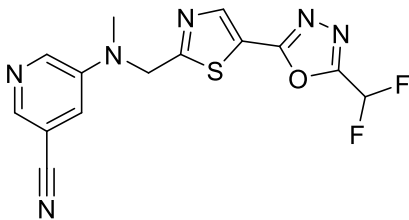
I-108 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-etoxipiridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (s, 1 H), 8.32 – 8.27 (m, 2 H), 7.42 – 7.38 (m, 1 H), 6.92 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.10 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 3.22 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 1.49 – 1.43 (m, 6 H). LCMS R _T = 0.604 min, <i>m/z</i> = 446.0	0.0138
I-109 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propano-1-sulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.88 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.22 – 3.00 (m, 2 H), 1.99 – 1.70 (m, 2 H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H). LCMS R _T = 0.668 min, <i>m/z</i> = 449.9	0.0039 2
I-110 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1 H), 8.46 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.67 – 7.61 (m, 1 H), 6.91 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.19 – 3.09 (m, 2 H)	0.0104

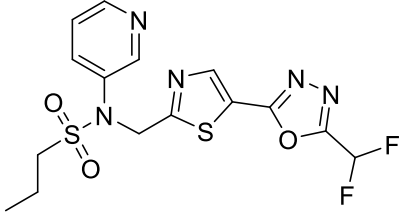
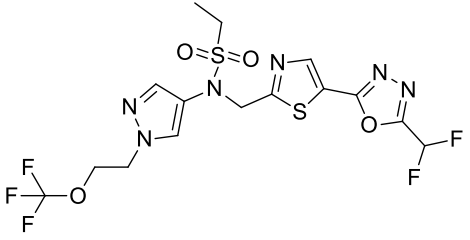
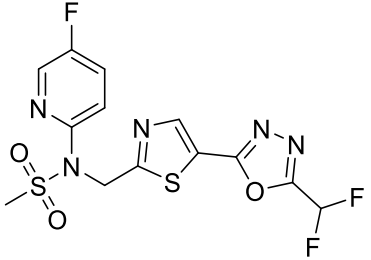
	N-(5-fluoropiridin-3-il)propano-1-sulfonamida	H), 1.97 – 1.85 (m, 2 H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LCMS $R_T = 2.144$ min, $m/z = 434.2$	
I-111 Ejemplo 4	 N-(5-cianopiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 6.93 (t, $J = 51.2$ Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H). LCMS $R_T = 1.456$ min, $m/z = 412.8$	0.0374
I-112 Ejemplo 4	 N-[5-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 6.91 (t, $J = 52.0$ Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.97 (t, $J = 18.4$ Hz, 3 H), 1.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H). LCMS $R_T = 1.138$ min, $m/z = 466.2$	0.0101
I-113 Ejemplo 4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.20 – 8.12 (m, 1 H), 6.92 (t, $J = 51.6$	0.0429

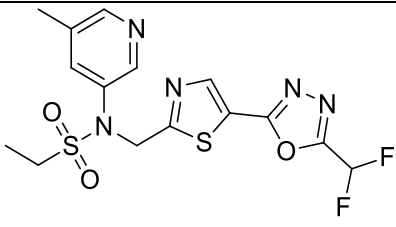
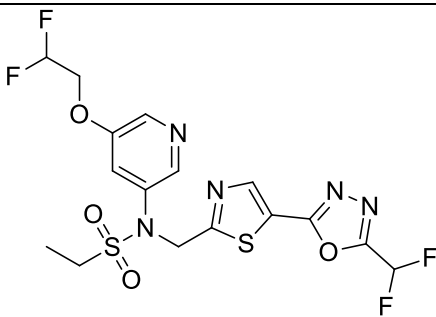
	N-(5-cianopiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propano-1-sulfonamida	Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.19 – 3.08 (m, 2 H), 1.98 – 1.85 (m, 2 H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H). LCMS $R_T = 1.560$ min, $m/z = 441.2$	
I-114 Ejemplo 4	 N-fenil-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1 H), 7.48 – 7.38 (m, 5 H), 5.28 (s, 2 H), 3.06 (s, 3 H). LCMS $R_T = 2.568$ min, $m/z = 404.8$	0.354
I-115 Ejemplo 4	 N-(5-fluoropiridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1 H), 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.68 – 7.63 (m, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LCMS $R_T = 0.904$ min, $m/z = 437.9$	0.022
I-116 Ejemplo 4	 N-[6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.98 – 7.92 (m, 1 H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.91 (t, $J = 51.6$ Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.22 (q, $J =$	0.0514

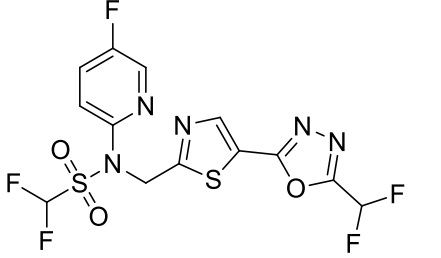
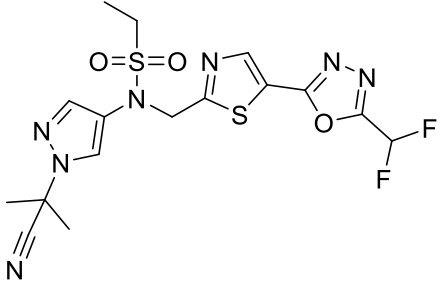
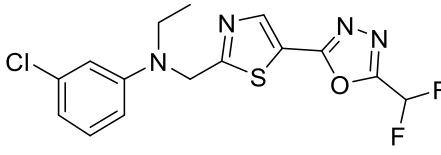
	2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	7.6 Hz, 2 H), 2.01 (t, J = 18.8 Hz, 3 H), 1.46 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS R_T = 0.908 min, m/z = 465.9	
I-117 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.88 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.21 (q, J = 4.0 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 8.0 Hz, 3 H). LCMS R_T = 2.591 min, m/z = 453.8	0.0245
I-118 Ejemplo 4	 N-(pirazin-2-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1 H), 8.44 – 8.37 (m, 3 H), 5.58 (s, 2 H), 3.41 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS R_T = 0.895 min, m/z = 420.9	0.0278
I-119		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1 H), 8.62 – 8.60 (m, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz,	0.042

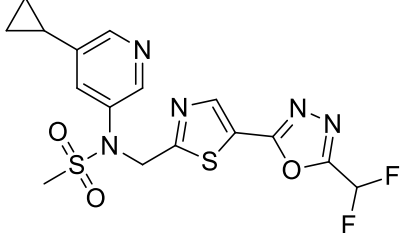
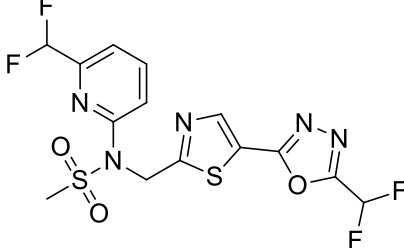
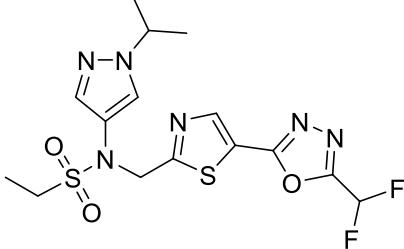
Ejemplo 4	N-(piridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	1 H), 7.40 – 7.35 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LCMS $R_T = 1.897$ min, $m/z = 420.1$	
I-120 Ejemplo 4	 N-(5-cianopiridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.20 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H). LCMS $R_T = 2.105$ min, $m/z = 431.1$	0.111
I-121 Ejemplo 4	 N-(3-fluorofenil)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1 H), 7.41 – 7.36 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.25 – 7.22 (m, 1 H), 7.09 – 7.04 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.19 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LCMS $R_T = 1.978$ min, $m/z = 437.1$	0.0839

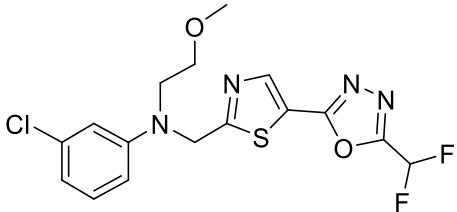
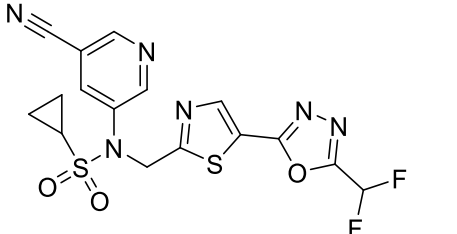
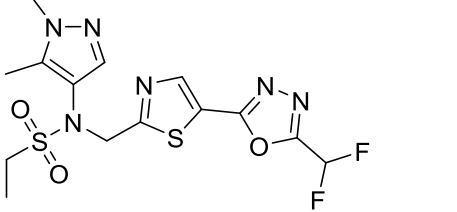
I-122 Ejemplo 4	 N-fenil-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 1 H), 7.50 – 7.30 (m, 5 H), 5.31 (s, 2 H), 3.17 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H). LCMS R _T = 0.973 min, <i>m/z</i> = 419.0	0.0249
I-123 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.91 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H). LCMS R _T = 1.057 min, <i>m/z</i> = 390.9	0.0388
I-124 Ejemplo 5	 5-[(5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)(metil)amino]piridina-3-carbonitrilo	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.46 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.90 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 3.27 (s, 3 H). LCMS R _T = 0.971 min, <i>m/z</i> = 349.0	0.0636

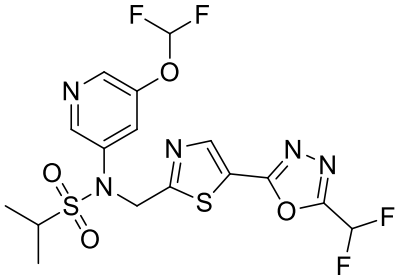
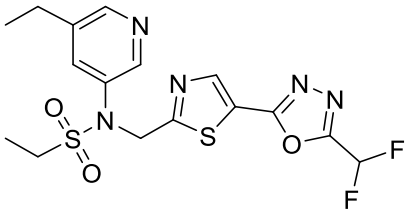
I-125 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(piridin-3-il)propano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.60 – 8.56 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.85 – 7.82 (m, 1 H), 7.39 – 7.32 (m, 1 H), 6.91 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.18 – 3.11 (m, 2 H), 1.98 – 1.89 (m, 2 H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H). LCMS R_T = 0.776 min, <i>m/z</i> = 416.1	0.0599
I-126 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 6.91 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.36 – 4.33 (m, 2 H), 4.30 – 4.23 (m, 2 H), 3.15 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H). LCMS R_T = 1.043 min, <i>m/z</i> = 502.9	0.134
I-127 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(4-fluoropiridin-3-il)propano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1 H), 8.29 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 7.67 – 7.61 (m, 1 H), 7.53 – 7.46 (m, 1 H), 6.90 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H).	0.0215

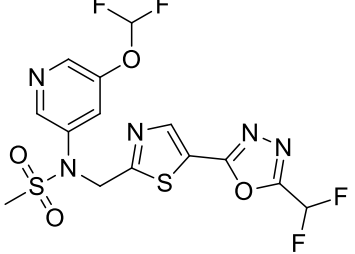
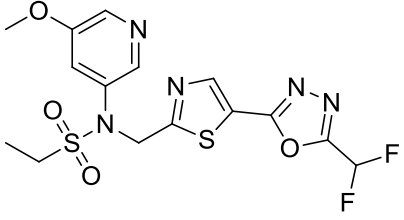
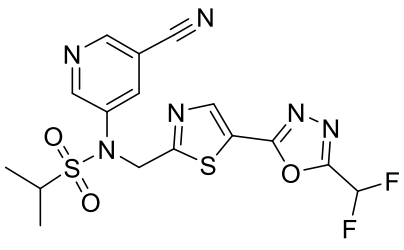
	N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ciclopropanosulfonamida	2.50 (m, 1 H), 1.20 – 1.15 (m, 2 H), 1.07 – 1.01 (m, 2 H). LCMS R_T = 1.320 min, m/z = 416.8	
I-131 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-metilpiridin-3-il)etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.20 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.47 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS R_T = 0.714 min, m/z = 416.2	0.013
I-132 Ejemplo 4	 N-[5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 2 H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.25 – 5.96 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.30 – 4.20 (m, 2 H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS R_T = 0.857 min, m/z = 482.2	0.0096 4

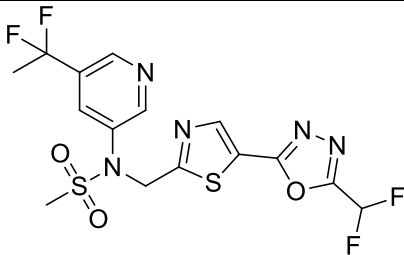
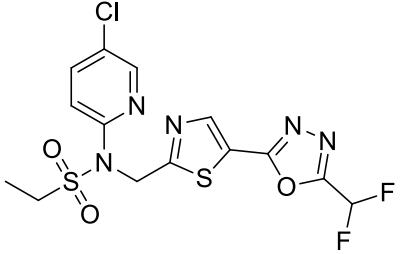
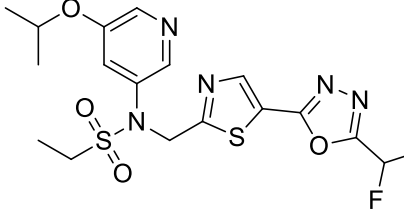
I-133 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1,1-difluoro-N-(5-fluoropiridin-2-il)metanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.58 – 7.55 (m, 1 H), 7.54 – 7.48 (m, 1 H), 7.03 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.33 (t, J = 53.6 Hz, 1 H), 5.55 (s, 2 H). LCMS R_T = 0.954 min, m/z = 441.9	0.0857
I-134 Ejemplo 4	 N-[1-(1-ciano-1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.99 (s, 6 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS R_T = 1.012 min, m/z = 458.1	0.121
I-135 Ejemplo 5	 3-cloro-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-etilanilina	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1 H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.88 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.76 – 6.74 (m, 2 H), 6.64 – 6.60 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.58 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS R_T = 1.098 min, m/z = 370.9	0.0531

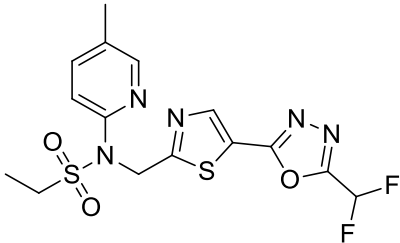
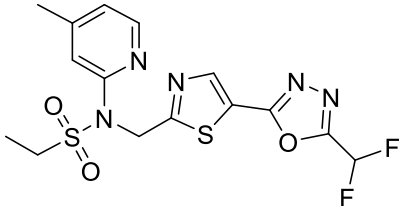
I-136 Ejemplo 4	 N-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.91 (t, $J = 51.6$ Hz, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 1.96 – 1.89 (m, 1 H), 1.14 – 1.06 (m, 2 H), 0.79 – 0.71 (m, 2 H). LCMS $R_T = 0.743$ min, $m/z = 427.9$	0.013
I-137 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[6-(difluorometil)piridin-2-il]metanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1 H), 7.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.89 (t, $J = 51.6$ Hz, 1 H), 6.54 (t, $J = 55.2$ Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 3.23 (s, 3 H). LCMS $R_T = 0.899$ min, $m/z = 437.9$	0.0107
I-138 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[4-(isopropil)imidazol-2-il]metanosulfonamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.87 (t, $J = 51.2$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.44 – 4.34 (m, 1 H), 3.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	0.043

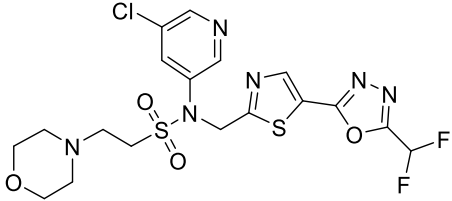
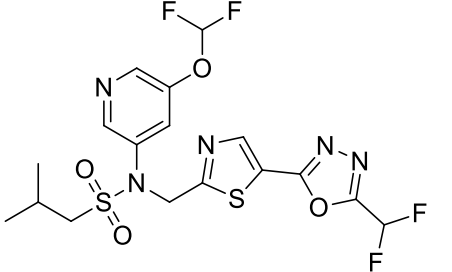
	1,1-difluoro-N-(piridin-3-il)metanosulfonamida	LCMS $R_T = 0.965$ min, $m/z = 423.8$	
I-142 Ejemplo 5	 3-cloro-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(2-metoxietil)anilina	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1 H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.88 (t, $J = 89.2$ Hz, 1 H), 6.80 – 6.70 (m, 2 H), 6.68 – 6.55 (m, 1H), 4.94 (s, 2 H), 3.74 – 3.71 (m, 2 H), 3.70 – 3.65 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H). LCMS $R_T = 1.055$ min, $m/z = 400.9$	0.0245
I-143 Ejemplo 4	 N-(5-cianopiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)ciclopropanosulfonamida	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.18 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.92 (t, $J = 51.6$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2 H), 2.59 – 2.50 (m, 1 H), 1.13 – 1.08 (m, 4 H). LCMS $R_T = 0.834$ min, $m/z = 439.1$	0.0153
I-144 Ejemplo 11		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 6.91 (t, $J = 51.6$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H),	0.102

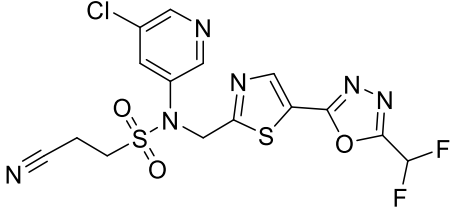
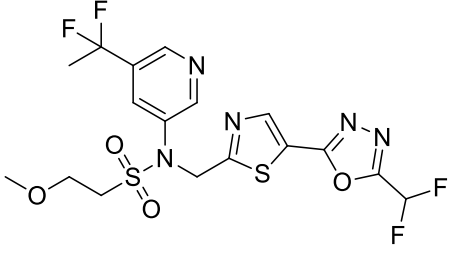
	N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etano-1-sulfonamida	2.25 (s, 3 H), 1.47 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). LCMS R_T = 0.751 min, m/z = 419.0	
I-145 Ejemplo 4	 N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propano-2-sulfonamida	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.68 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.58 (t, J = 72.0 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.40 – 3.29 (m, 1 H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). LCMS R_T = 1.625 min, m/z = 482.2	0.0102
I-146 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-etilpiridin-3-il)etano-1-sulfonamida	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1 H), 8.40 (s, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.19 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 3.40 – 3.30 (m, 2 H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS R_T = 1.215 min, m/z = 430.2	0.0162

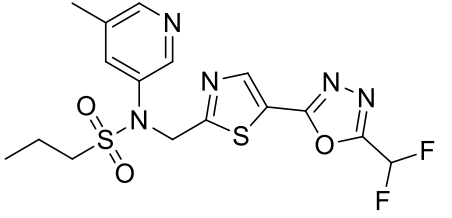
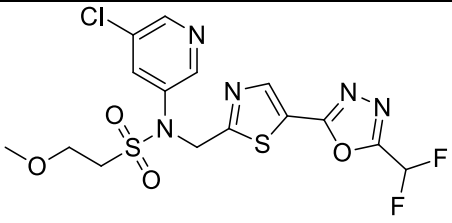
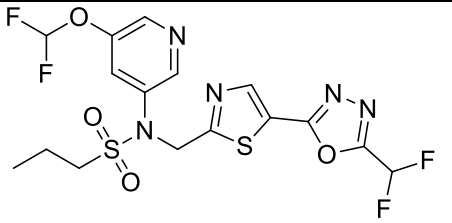
I-147 Ejemplo 4	 N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.59 (t, J = 72.0 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.12 (s, 3 H). LCMS RT = 1.512 min, m/z = 453.8	0.019
I-148 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.30 – 8.28 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.21 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.360 min, m/z = 431.9 [M + H]⁺	0.0192
I-149 Ejemplo 4	 N-(5-cianopiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.39 – 3.25 (m, 1 H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).	0.0231

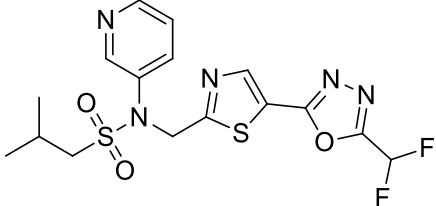
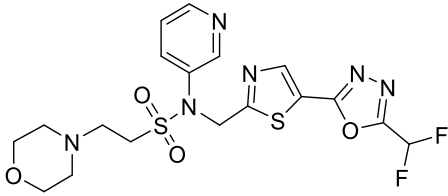
	1,3-tiazol-2-il}metil)propano-2-sulfonamida	LCMS RT = 1.584 min, m/z = 440.9	
I-150 Ejemplo 4	 N-[5-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 1.98 (t, J = 18.0 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.554 min, m/z = 451.8	0.0255
I-151 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-2-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 7.74 – 7.67 (m, 2 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.826 min, m/z = 436.1	0.0315
I-152 Ejemplo 4		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.61 – 4.55 (m,	0.0429

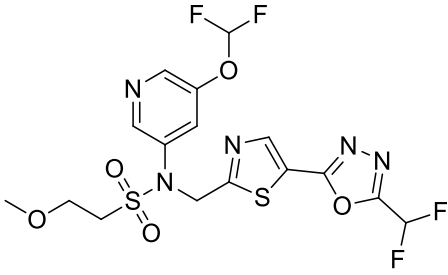
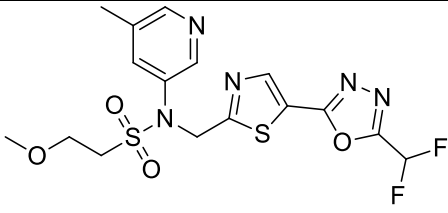
	N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida	1 H), 3.25 – 3.18 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.36 (d, J = 4.4 Hz, 6 H). LCMS RT = 1.666 min, m/z = 459.9	
I-153 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.40 (s, 2 H), 6.75 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 3.09 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.666 min, m/z = 416.2	0.043
I-155 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(4-metilpiridin-2-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1 H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 3.28 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.635 min, m/z = 416.2	0.0528

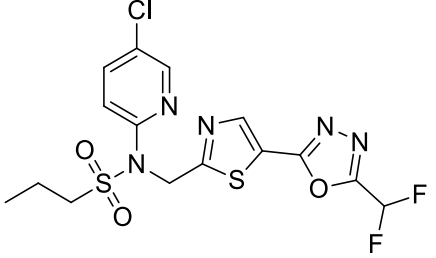
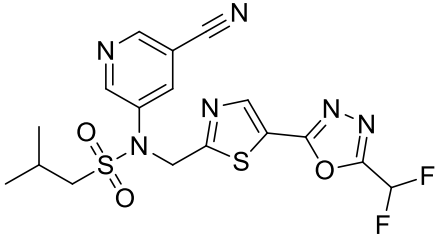
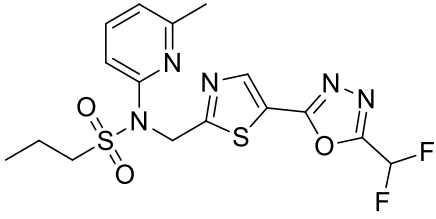
I-156 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-(morfolin-4-il)etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 52.0 Hz, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 3.73 – 3.70 (m, 4 H), 3.58 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.58 – 2.51 (m, 4 H). LCMS RT = 0.992 min, m/z = 521.2	0.0025 3
I-157 Ejemplo 4	 N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-metilpropano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.67 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.59 (t, J = 72.0 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.05 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.40 – 2.30 (m, 1 H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). LCMS RT = 0.644 min, m/z = 496.1	0.0069 3

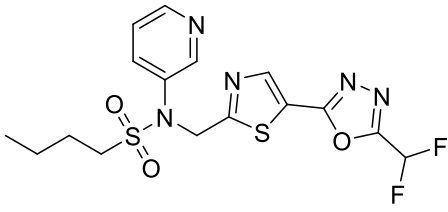
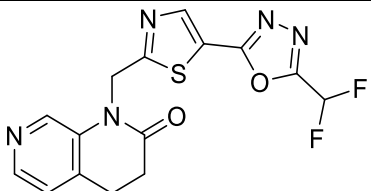
I-158 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-2-ciano-N-([5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il)metil)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.91 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.93 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2 H). LCMS RT = 0.576 min, m/z = 461.1	0.0072 2
I-159 Ejemplo 4	 N-[5-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]-N-([5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-2-metoxietano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.87 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.36 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 1.97 (t, J = 18.4 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.701 min, m/z = 495.9	0.0099 4

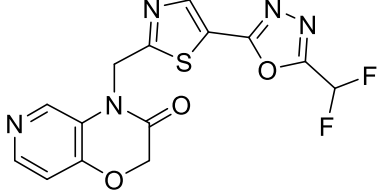
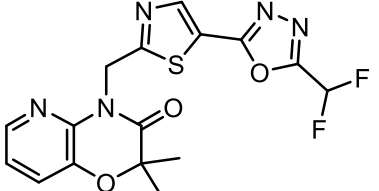
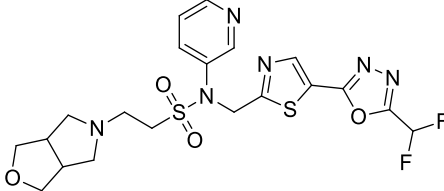
I-160 Ejemplo 4	 N-((5-[[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-N-(5-metilpiridin-3-il)propano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.16 – 3.08 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.99 – 1.85 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.815 min, m/z = 430.2	0.0109
I-161 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-((5-[[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-2-metoxietano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.90 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.36 (t, J = 5.6 Hz, 2 H). LCMS RT = 1.529 min, m/z = 466.1	0.012
I-162 Ejemplo 4		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.59 (t, J = 72.0 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.19 –	0.0144

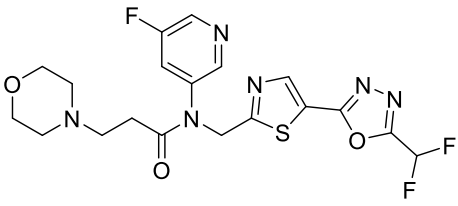
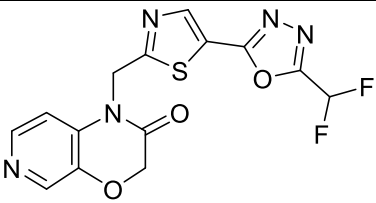
	N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propano-1-sulfonamida	3.11 (m, 2 H), 1.99 – 1.86 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.794 min, m/z = 481.9	
I-163 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-metil-N-(piridin-3-il)propano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.60 – 8.55 (m, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.07 – 8.01 (m, 1 H), 7.53 – 7.47 (m, 1 H), 7.20 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 3.20 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.34 – 2.22 (m, 1 H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6 H). LCMS RT = 1.423 min, m/z = 430.2	0.0161
I-164 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-(morfolin-4-il)-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.60 – 8.55 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.87 – 7.81 (m, 1 H), 7.38 – 7.33 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.76 – 3.72 (m, 4 H), 3.37 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.52 – 2.50 (m, 4 H).	0.0173

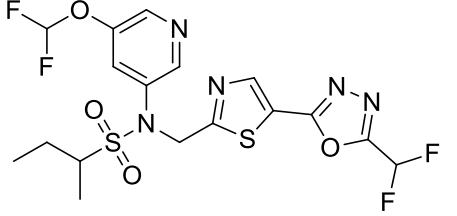
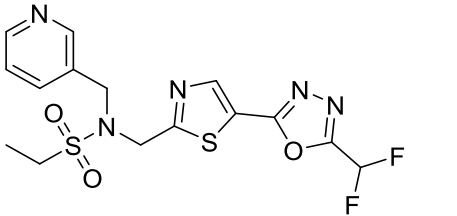
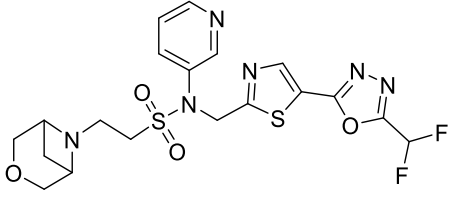
		LCMS RT = 0.430 min, m/z = 487.2	
I-165 Ejemplo 4	 N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-metoxietano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1 H), 8.40 (s, 2 H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.97 (t, J = 72.8 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.30 (t, J = 1.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.533 min, m/z = 498.2	0.0196
I-166 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-metoxi-N-(5-metilpiridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.20 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H). LCMS RT = 2.329 min, m/z = 446.5	0.0266

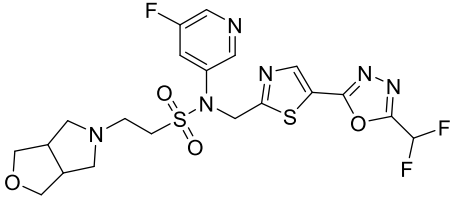
I-167 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-2-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 – 8.35 (m, 2 H), 7.73 – 7.68 (m, 1 H), 7.66 – 7.60 (m, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 3.26 – 3.17 (m, 2 H), 1.93 – 1.81 (m, 2 H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.072 min, m/z = 449.8	0.0266
I-168 Ejemplo 4	 N-(5-cianopiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-metilpropano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 52.0 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.03 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.42 – 2.28 (m, 1 H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). LCMS RT = 1.690 min, m/z = 455.2	0.0305
I-169 Ejemplo 4		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1 H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.02 – 6.75 (m, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 3.22 – 3.15 (m, 2 H), 2.52 (s,	0.0309

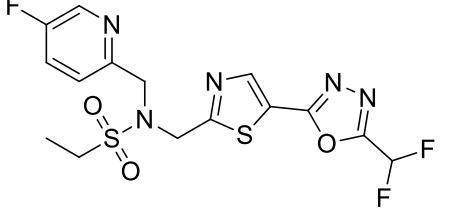
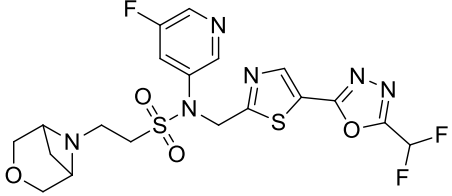
	N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(6-metilpiridin-2-il)propano-1-sulfonamida	3 H), 1.93 – 1.80 (m, 2 H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.942 min, m/z = 429.9	
I-170 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(piridin-3-il)butano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.90 – 7.80 (m, 1 H), 7.45 – 7.31 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.21 – 3.06 (m, 2 H), 1.92 – 1.83 (m, 2 H), 1.52 – 1.43 (m, 2 H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.623 min, m/z = 429.9	0.0264
I-171 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naftiridin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.04 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.81 (t, J = 8.0 Hz, 2 H). LCMS RT = 1.398 min, m/z = 363.9	0.0215

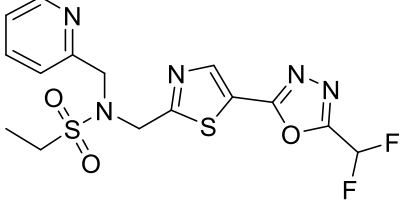
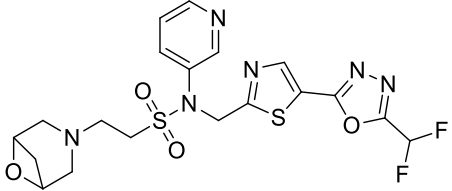
I-172 Ejemplo 2	 4-((5-((5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il)metil)-2H,3H,4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 4.85 (s, 2 H). LCMS RT = 0.418 min, m/z = 366.0	0.025
I-173 Ejemplo 2	 4-(((5-((5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1 H), 8.01 – 8.05 (m, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.70 (s, 2 H) LCMS: RT= 5.00 min, m/z = 394.0	0.108
I-174 Ejemplo 4	 N-(((5-((5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tiazol-2-il)metil)-N-(piridin-3-il)-2-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.40 – 7.35 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 3.75 – 3.70 (m, 4 H), 3.49 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.07 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.99 – 2.96 (m, 4 H), 2.49 (d, J = 6.0 Hz, 2 H).	0.022

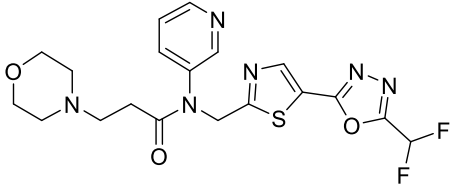
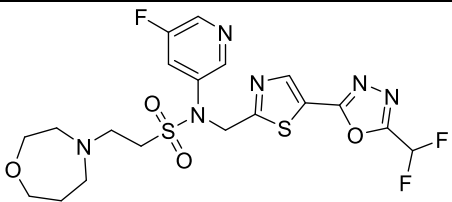
		LCMS RT = 1.435 min, m/z = 513.0	
I-175 Ejemplo 6	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(morfolin-4-il)propanamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.43 – 8.36 (m, 2 H), 7.50 – 7.44 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.71 – 3.66 (m, 4 H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.50 – 2.22 (m, 6 H). LCMS RT = 0.400 min, m/z = 469.2	0.496
I-176 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1H,2H,3H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 – 8.53 (m, 1 H), 8.13 – 8.10 (m, 1 H), 7.22 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.97 – 6.89 (m, 1 H), 5.84 – 5.78 (m, 1 H), 4.72 – 4.45 (m, 4 H). LCMS RT = 1.091 min, m/z = 365.8	2.52

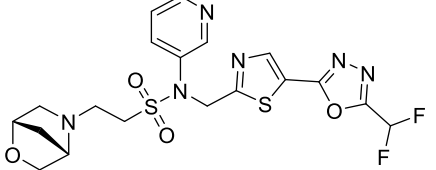
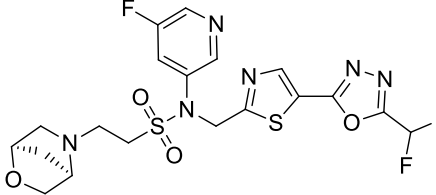
I-177 Ejemplo 4	 N-[5-(difluorometoxy)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)butano-2-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.67 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.58 (t, J = 72.0 Hz, 1 H), 5.38 – 5.20 (m, 2 H), 3.15 – 3.07 (m, 1 H), 2.13 – 2.02 (m, 1 H), 1.73 – 1.60 (m, 1 H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.580 min, m/z = 496.2	0.006
I-178 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[(piridin-3-il)metil]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 – 8.55 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 7.88 – 7.82 (m, 1 H), 7.38 – 7.34 (m, 1 H), 6.88 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 3.19 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.031 min, m/z = 416.2	4.35
I-179		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H),	0.013

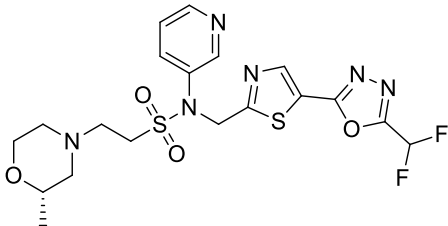
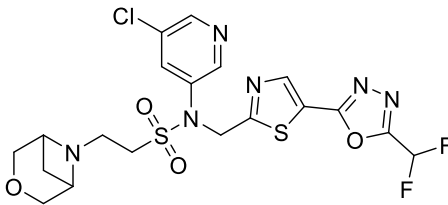
Ejemplo 4	N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-{3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il}-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	7.89 – 7.86 (m, 1 H), 7.39 – 7.35 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 4.22 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.81 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 3.64 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.36 – 3.20 (m, 4 H), 2.74 – 2.69 (m, 1 H), 1.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H). LCMS RT = 1.438 min, m/z = 499.0	
I-180 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-{hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-il}etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.75 – 7.70 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.78 – 3.69 (m, 4 H), 3.34 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.87 – 2.86 (m, 2 H), 2.72 – 2.68 (m, 2 H), 2.49 – 2.46 (m, 2 H). LCMS RT = 0.417 min, m/z = 531.2	0.010

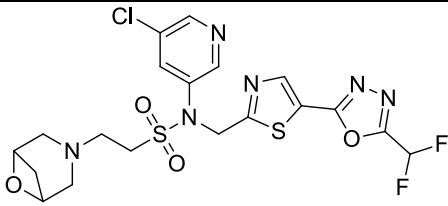
I-181 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.338 min, m/z = 434.2	3.46
I-182 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-{3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il}etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.72 – 7.65 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 4.19 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.78 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.56 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.29 – 3.25 (m, 2 H), 3.21 – 3.18 (m, 2 H), 2.70 – 2.65 (m, 1 H), 1.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H). LCMS RT = 0.844 min, m/z = 517.3	0.018

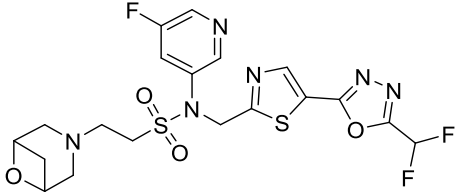
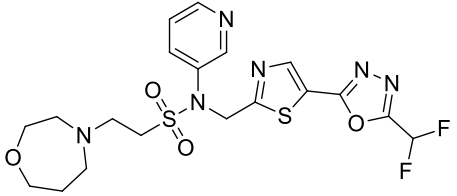
I-183 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[(piridin-2-il)metil]etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.76 – 7.69 (m, 1 H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.932 min, m/z = 416.2	2.54
I-184 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-{6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.89 – 7.82 (m, 1 H), 7.40 – 7.33 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.53 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.46 – 3.42 (m, 2 H), 3.21 – 3.02 (m, 5 H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.29 (d, J = 8.4 Hz, 1 H). LCMS RT = 1.352 min, m/z = 498.9	0.014

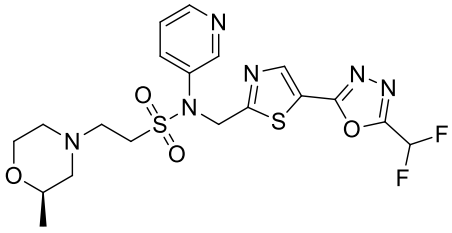
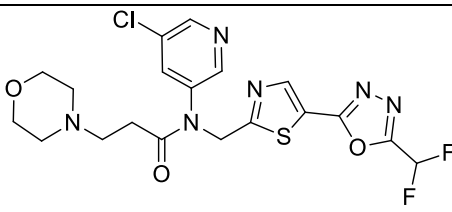
I-185 Ejemplo 2	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-(morfolin-4-il)-N-(piridin-3-il)propanamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.43 – 7.39 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.65 (t, J = 4.4 Hz, 4 H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.38 – 2.33 (m, 6 H). LCMS RT = 0.411 min, m/z = 451.2	0.516
I-186 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.70 – 7.67 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.81 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.12 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.84 – 2.76 (m, 4 H), 1.97 – 1.92 (m, 2 H). LCMS RT = 0.414 min, m/z = 519.2	0.0276

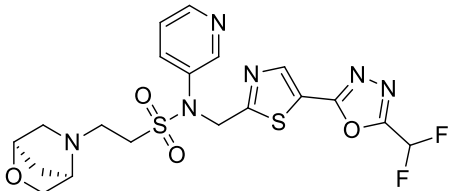
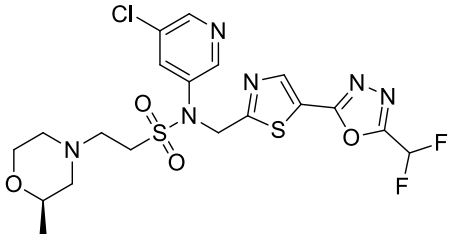
I-187 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.60 – 8.57 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.88 – 7.85 (m, 1 H), 7.40 – 7.26 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.37 – 5.25 (m, 2 H), 4.47 (s, 1 H), 4.02 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.70 – 3.55 (m, 1 H), 3.58 (s, 1 H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.22 – 3.09 (m, 2 H), 3.00 – 2.92 (m, 1 H), 2.60 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 1.86 – 1.80 (m, 2 H). LCMS RT = 0.429 min, m/z = 499.2	0.0247
I-188 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.69 – 7.66 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.37 – 5.27 (m, 2 H), 4.47 (s, 1 H), 4.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 3.58 (s, 1 H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.22 – 3.09 (m, 2 H), 2.98 –	0.0151

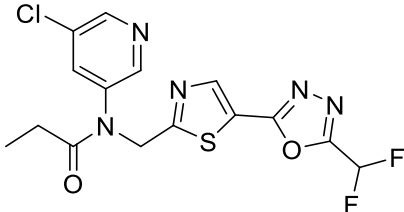
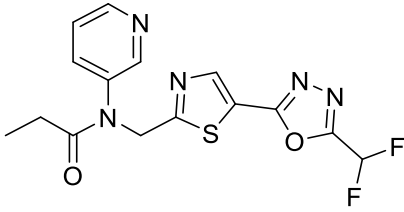
		2.96 (m, 1 H), 2.60 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 1.85 – 1.83 (m, 2 H). LCMS RT = 0.457 min, m/z = 517.2	
I-189 Ejemplo 4	 N-((5-[[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-2-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.88 – 7.85 (m, 1 H), 7.39 – 7.35 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.91 – 3.88 (m, 1 H), 3.71 – 3.62 (m, 2 H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.76 – 2.69 (m, 2 H), 2.28 – 2.21 (m, 1 H), 1.93 (t, J = 10.8 Hz, 1 H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.427 min, m/z = 500.9	0.0363
I-190 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-((5-[[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-2-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.95 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H),	0.016

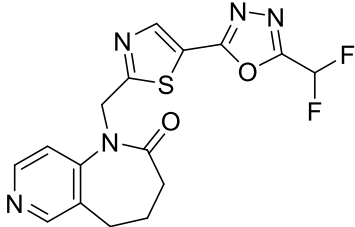
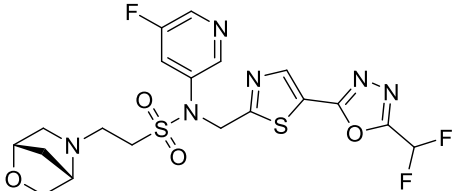
	1,3-tiazol-2-il}metil)-2-{3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il}etano-1-sulfonamida	4.21 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.60 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.32 – 3.25 (m, 2 H), 3.24 – 3.17 (m, 2 H), 2.77 – 2.63 (m, 1 H), 1.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H). LCMS RT = 0.968 min, m/z = 533.2	
I-191 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-{6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.90 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.52 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.10 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 3.06 – 2.80 (m, 3 H), 2.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H). LCMS RT = 0.482 min, m/z = 533.2	0.0124

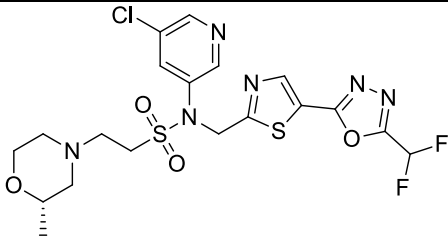
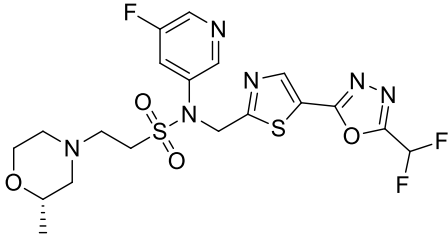
I-192 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-{6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.73 – 7.61 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.12 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 3.08 – 3.01 (m, 1 H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H). LCMS RT = 1.368 min, m/z = 517.2	0.0168
I-193 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 – 7.35 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.80 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.75 – 3.73 (m, 2 H), 3.37 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.79 – 2.75 (m, 4 H), 1.95 – 1.91 (m, 2 H).	0.0203

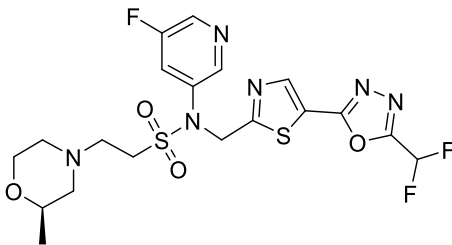
		LCMS RT = 0.429 min, m/z = 501.2	
I-194 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.86 – 7.83 (m, 1 H), 7.38 – 7.35 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.87 – 3.67 (m, 1 H), 3.66 – 3.64 (m, 2 H), 3.64 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.74 – 2.67 (m, 2 H), 2.24 – 2.23 (m, 1 H), 1.92 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.748 min, m/z = 501.2	0.0267
I-195 Ejemplo 2	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 3.17 – 3.69 (m, 8 H), 2.86 –	0.312

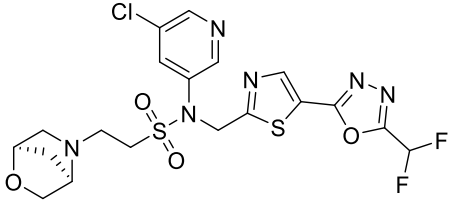
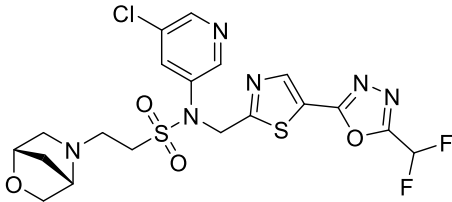
	1,3-tiazol-2-il}metil)-3-(morfolin-4-il)propanamida	2.83 (m, 2 H), 2.44 – 2.41 (m, 2 H). LCMS RT = 1.381 min, m/z = 485.3	
I-196 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.39 – 7.35 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.36 – 5.27 (m, 2 H), 4.48 (s, 1 H), 4.05 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.70 – 3.66 (m, 2 H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.26 – 3.13 (m, 2 H), 3.03 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.66 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 1.95 – 1.85 (m, 2 H). LCMS RT = 1.117 min, m/z = 499.2	0.0497
I-197 Ejemplo 4		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.91 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H),	0.0472

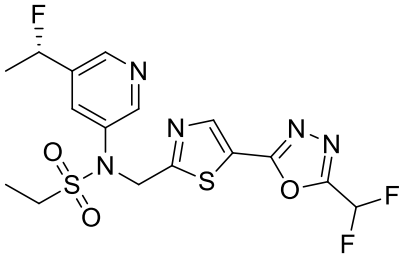
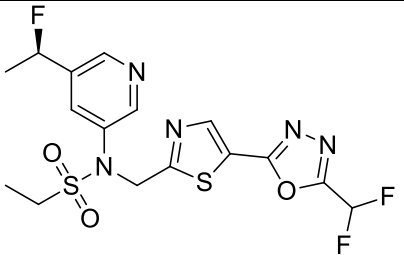
	N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]etano-1-sulfonamida	3.93 – 3.85 (m, 1 H), 3.72 – 3.60 (m, 2 H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.75 – 2.65 (m, 2 H), 2.28 – 2.17 (m, 1 H), 1.91 (t, J = 10.8 Hz, 1 H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.558 min, m/z = 535.2	
I-198 Ejemplo 2	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propanamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1 H), 8.44 – 8.35 (m, 2 H), 7.67 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 2.18 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.929 min, m/z = 400.2	0.299
I-199 Ejemplo 2	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(piridin-3-il)propanamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.42 – 7.36 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 2.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).	0.355

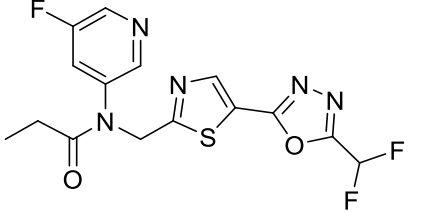
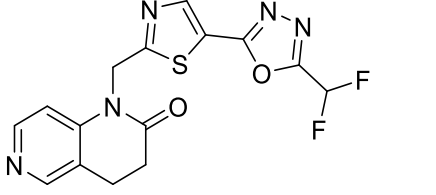
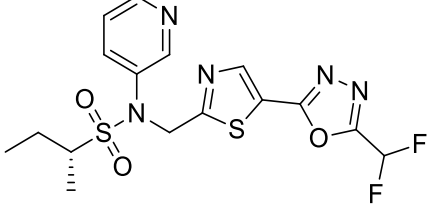
		LCMS RT = 1.372 min, m/z = 366.2	
I-200 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1H,2H,3H,4H,5H-pirido[4,3-b]azepin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.36 – 2.24 (m, 2 H). LCMS RT = 0.993 min, m/z = 378.2	0.125
I-201 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.70 – 7.62 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.39 – 5.25 (m, 2 H), 4.46 (s, 1 H), 4.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.69 – 3.64 (m, 1 H), 3.52 (s, 1 H), 3.34 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.19 – 3.07 (m, 2 H), 2.94 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.56 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 1.89 – 1.79 (m, 2 H).	0.0207

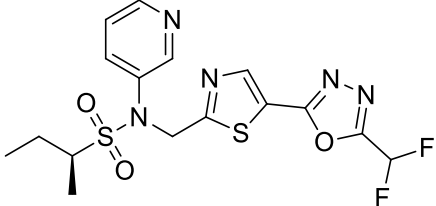
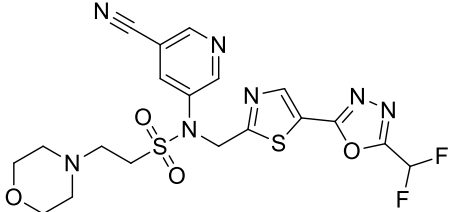
		LCMS RT = 0.459 min, m/z = 517.2	
I-202 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.94 – 3.85 (m, 1 H), 3.74 – 3.62 (m, 2 H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.72 (t, J = 12.8 Hz, 2 H), 2.28 – 2.17 (m, 1 H), 1.92 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.561 min, m/z = 535.2	0.0127
I-203 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.92 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.91 – 3.71 (m, 1 H), 3.72 – 3.64 (m, 2 H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.91 (t, J = 12.8 Hz, 2 H), 2.28 – 2.17 (m, 1 H), 1.92 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.561 min, m/z = 535.2	0.0254

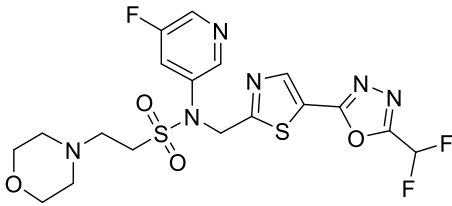
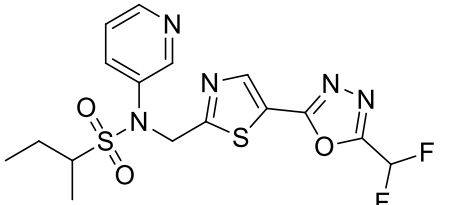
	metilmorfolin-4-il]etano-1-sulfonamida	= 7.2 Hz, 2 H), 2.73 (t, J = 12.8 Hz, 2 H), 2.29 – 2.22 (m, 1 H), 1.96 – 1.94 (m, 1 H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.660 min, m/z = 519.0	
I-204 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.70 – 7.66 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.89 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.70 – 3.60 (m, 2 H), 3.37 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.72 – 2.65 (m, 2 H), 2.26 – 2.20 (m, 1 H), 1.91 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.664 min, m/z = 518.9	0.0336

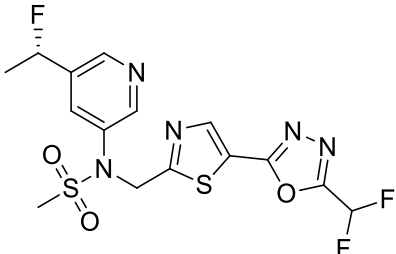
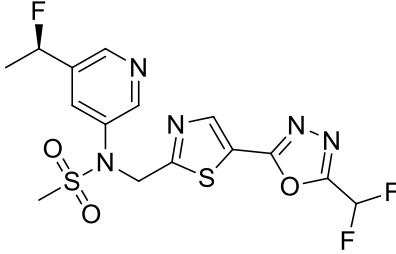
I-205 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.91 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.40 – 5.21 (m, 2 H), 4.47 (s, 1 H), 4.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.68 – 3.63 (m, 1 H), 3.56 (s, 1 H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.25 – 3.05 (m, 2 H), 3.01 – 2.90 (m, 1 H), 2.59 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 1.93 – 1.80 (m, 2 H). LCMS RT = 0.919 min, m/z = 533.2	0.0159
I-206 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.91 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.37 – 5.25 (m, 2 H), 4.46 (s, 1 H), 4.01 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.69 – 3.62 (m, 1 H), 3.51 (s, 1 H), 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.18 – 3.07 (m, 2 H), 2.93 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.56 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 1.89 – 1.84 (q, J = 7.2 Hz, 2 H).	0.0162

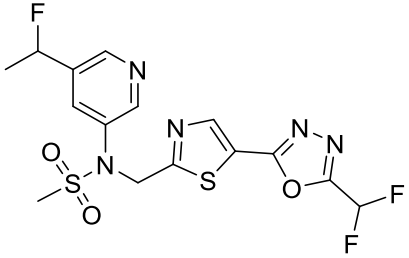
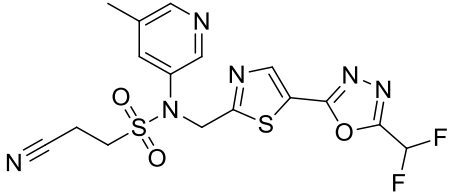
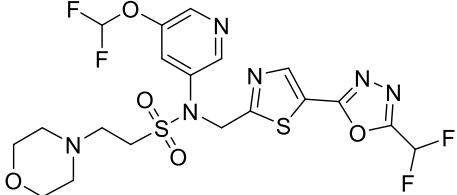
		LCMS RT = 0.472 min, m/z = 533.2	
I-207 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{5-[(1S)-1-fluoroetil]piridin-3-il}etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.79 – 5.60 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.69 – 1.55 (m, 3 H), 1.46 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.500 min, m/z = 447.8	0.0137
I-208 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{5-[(1R)-1-fluoroetil]piridin-3-il}etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 52.0 Hz, 1 H), 5.78 – 5.62 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.74 – 1.62 (m, 3 H), 1.46 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.503 min, m/z = 447.8	0.027

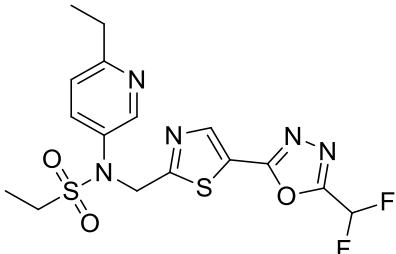
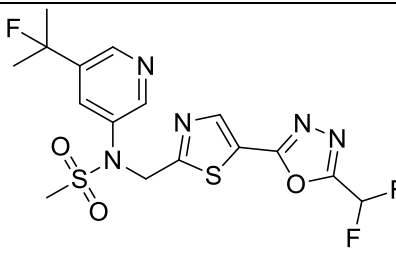
I-209 Ejemplo 2	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)propanamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 – 8.35 (m, 2 H), 7.44 – 7.40 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 2.19 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.755 min, m/z = 384.2	0.284
I-210 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 – 8.37 (m, 3 H), 7.19 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 3.10 – 3.01 (m, 2 H), 2.91 – 2.80 (m, 2 H). LCMS RT = 0.971 min, m/z = 364.2	0.0487
I-211 Ejemplo 4	 (2R)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(piridin-3-il)butano-2-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1 H), 8.57 – 8.55 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.87 – 7.82 (m, 1 H), 7.38 – 7.32 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.38 – 5.20 (m, 2 H), 3.14 – 3.06 (m, 1 H), 2.13 – 2.05 (m, 1 H), 1.72 – 1.65 (m, 1 H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	0.0137

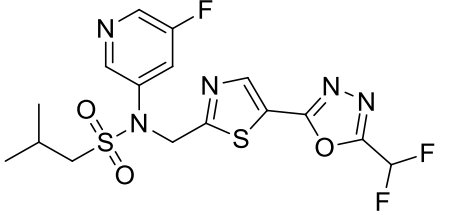
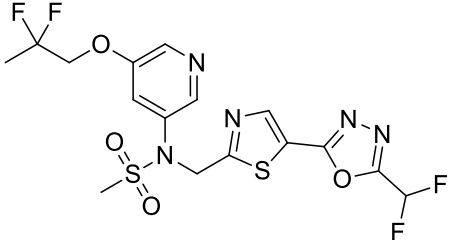
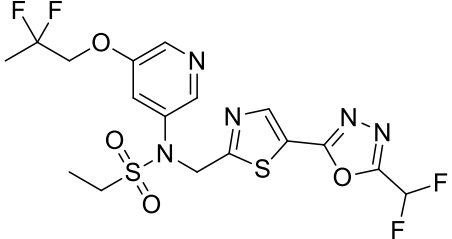
		LCMS RT = 0.563 min, m/z = 430.1	
I-212 Ejemplo 4	 (2S)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(piridin-3-il)butano-2-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1 H), 8.58 – 8.55 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.89 – 7.86 (m, 1 H), 7.34 (q, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.39 – 5.23 (m, 2 H), 3.14 – 3.06 (m, 1 H), 2.14 – 2.04 (m, 1 H), 1.74 – 1.65 (m, 1 H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.563 min, m/z = 430.1	0.0105
I-213 Ejemplo 4	 N-(5-cianopiridin-3-il)-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-(morfolin-4-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.50 (t, J = 4.8 Hz, 4 H).	0.0902

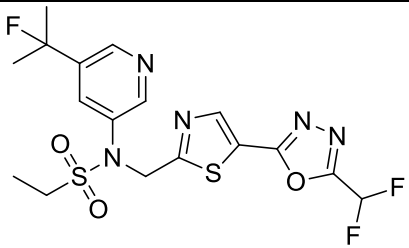
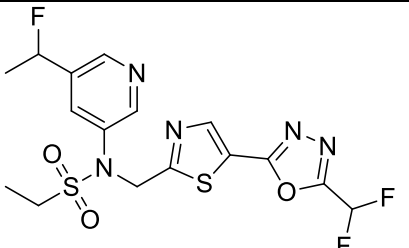
		LCMS RT = 1.295 min, m/z = 512.2	
I-214 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(morfolin-4-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.71 – 7.67 (m, 1 H), 6.93 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 3.78 – 3.72 (m, 4 H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.53 – 2.51 (m, 4 H). LCMS RT = 0.908 min, m/z = 505.2	0.0154
I-215 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(piridin-3-il)butano-2-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.58 – 8.56 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.89 – 7.86 (m, 1 H), 7.36 (q, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.37 – 5.26 (m, 2 H), 3.14 – 3.05 (m, 1 H), 2.12 – 2.06 (m, 1 H), 1.75 – 1.69 (m, 1 H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	0.00675

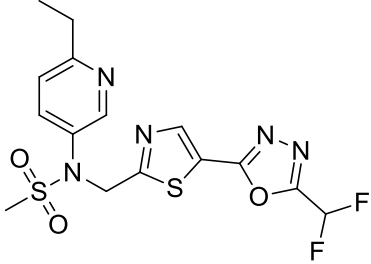
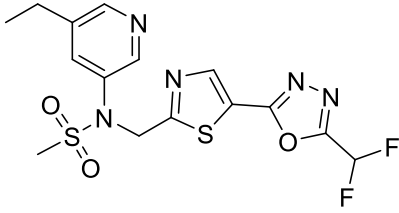
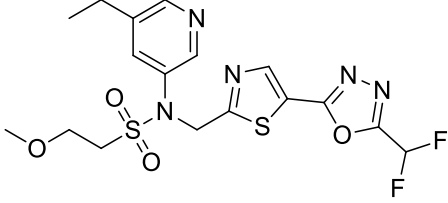
		LCMS RT = 0.560 min, m/z = 430.1	
I-216 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{5-[(1S)-1-fluoroetil]piridin-3-il}metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.80 – 5.61 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 1.75 – 1.55 (m, 3 H). LCMS RT = 0.550 min, m/z = 434.1	0.0119
I-217 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{5-[(1R)-1-fluoroetil]piridin-3-il}metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.81 – 5.60 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 1.75 – 1.55 (m, 3 H). LCMS RT = 0.551 min, m/z = 434.1	0.0236

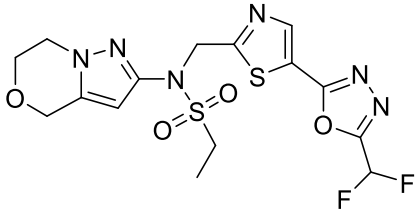
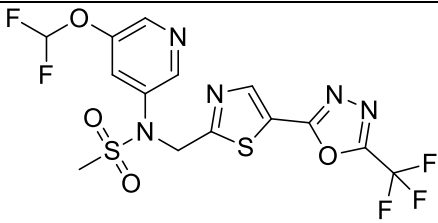
I-218 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(1-fluoroetil)piridin-3-il]metanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 5.79 – 5.62 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 1.75 – 1.55 (m, 3 H). LCMS RT = 0.545 min, m/z = 434.1	0.0369
I-219 Ejemplo 4	 2-ciano-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-metilpiridin-3-il)etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.53 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H). LCMS RT = 0.507 min, m/z = 441.1	0.0202
I-220 Ejemplo 4	 N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.59 (t, J = 72.0 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.77 – 3.69 (m, 4 H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz,	0.0184

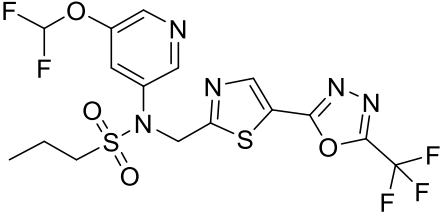
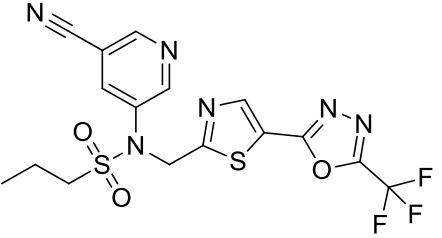
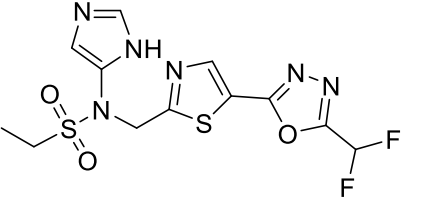
	2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2-(morfolin-4-il)etano-1-sulfonamida	2 H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.54 – 2.46 (m, 4 H). LCMS RT = 1.504 min, m/z = 553.2	
I-221 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(6-etilpiridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.75 – 7.70 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.7 (s, 2 H), 3.20 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.134 min, m/z = 430.2	0.033
I-222 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(2-fluoropropan-2-il)piridin-3-il]metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.86 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H). LCMS RT = 1.499 min, m/z = 447.9	0.0376

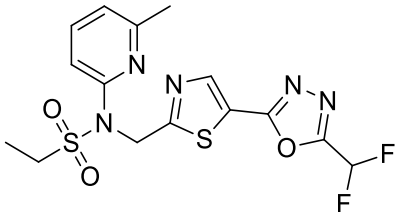
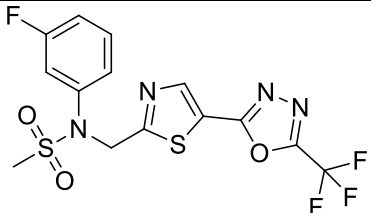
I-223 Ejemplo 4	 N-((5-[[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metilpropano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.68 – 7.62 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.05 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 2.40 – 2.30 (m, 1 H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). LCMS RT = 1.790 min, m/z = 447.9	0.0056 3
I-224 Ejemplo 4	 N-((5-[[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-N-[5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il]metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1 H), 8.39 – 8.33 (m, 2 H), 7.48 – 7.41 (m, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 4.18 (t, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 1.79 (t, J = 18.8 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.492 min, m/z = 482.2	0.0204
I-225 Ejemplo 4	 N-((5-[[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-N-ethylsulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 – 8.36 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.17 (t, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.21 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.79 (t, J = 18.8 Hz, 3 H), 1.46 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	0.0060 1

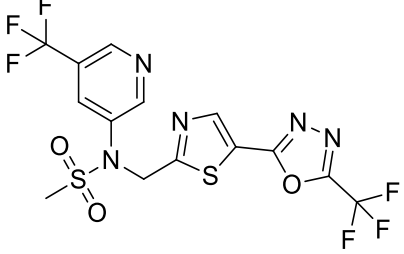
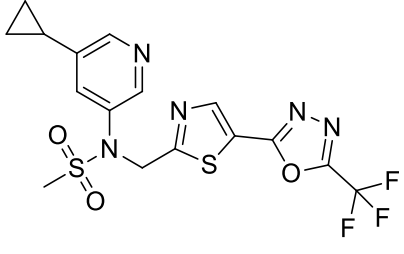
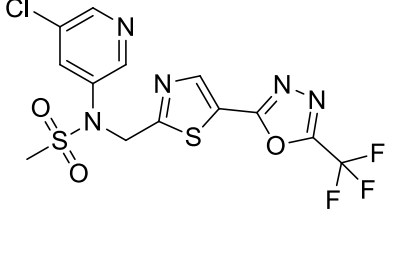
	N-[5-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida	LCMS RT = 1.559 min, m/z = 496.2	
I-226 Ejemplo 4	 N-((5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il)metil)-N-[5-(2-fluoropropan-2-il)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.91 – 7.86 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.47 (t, J = 6.4 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.510 min, m/z = 462.2	0.0319
I-227 Ejemplo 4	 N-((5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il)metil)-N-[5-(1-fluoroetil)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.79 – 5.62 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.74 – 1.56 (m, 3 H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.518 min, m/z = 447.9	0.0123

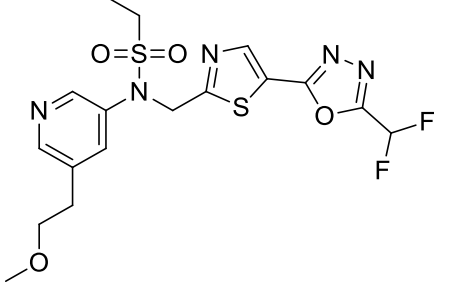
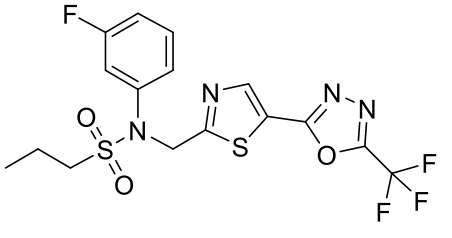
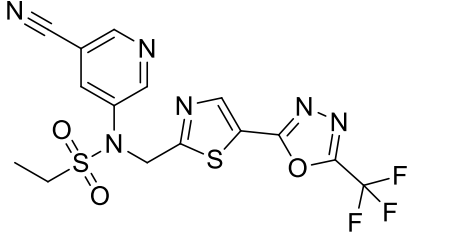
I-228 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(6-etilpiridin-3-il)metanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.93 – 7.88 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.981 min, m/z = 416.2	0.0435
I-229 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(5-etilpiridin-3-il)metanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.18 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.69 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.099 min, m/z = 416.2	0.0248
I-230 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(2-ethoxyethyl)metanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.18 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.43 (s,	0.033

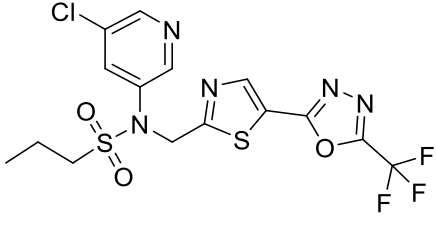
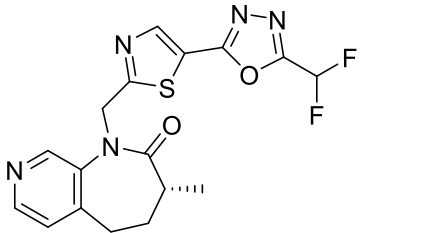
	N-(5-etilpiridin-3-il)-2-metoxietano-1-sulfonamida	3 H), 2.69 (q, J = 5.2 Hz, 2 H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.752 min, m/z = 460.2	
I-231 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.12 – 4.06 (m, 4 H), 3.27 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.552 min, m/z = 447.1	0.0924
I-232 Ejemplo 4	 N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 6.61 (t, J = 71.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.13 (s, 3 H). LCMS RT = 1.766 min, m/z = 471.8	0.0342

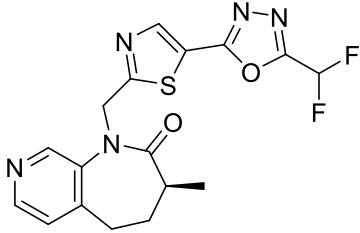
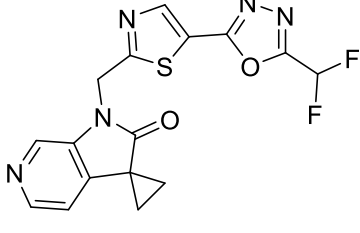
I-233 Ejemplo 4	 N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.67 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (t, J = 72.0 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.19 – 3.11 (m, 2 H), 1.97 – 1.88 (m, 2 H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.013 min, m/z = 499.9	0.0606
I-234 Ejemplo 4	 N-(5-cianopiridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.18 – 3.11 (m, 2 H), 2.00 – 1.80 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.811 min, m/z = 459.2	0.184
I-235 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(1H-imidazol-2-il)propano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.39 – 7.03 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 3.39 – 3.28 (m, 2 H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).	0.323

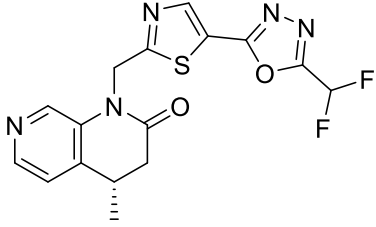
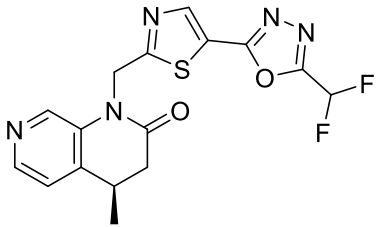
	N-(1H-imidazol-5-il)etano-1-sulfonamida	LCMS RT = 1.848 min, m/z = 390.8	
I-236 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-(6-metilpiridin-2-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1 H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 3.27 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.704 min, m/z = 416.2	0.0592
I-237 Ejemplo 4	 N-(3-fluorofenil)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1 H), 7.44 – 7.36 (m, 1 H), 7.30 – 7.27 (m, 1 H), 7.24 – 7.20 (m, 1 H), 7.12 – 7.05 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.07 (s, 3 H). LCMS RT = 1.912 min, m/z = 422.8	0.0992

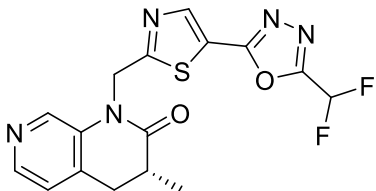
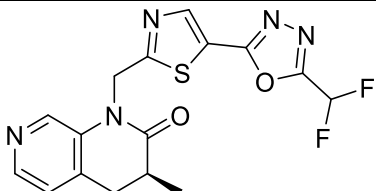
I-238 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.12 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.12 (s, 3 H). LCMS RT = 1.905 min, m/z = 473.8	0.256
I-239 Ejemplo 4	 N-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.45 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 2.00 – 1.90 (m, 1 H), 1.11 – 1.08 (m, 2 H), 0.78 – 0.75 (m, 2 H). LCMS RT = 1.621 min, m/z = 445.9	0.085
I-240 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)metanosulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H). LCMS RT = 2.259 min, m/z = 440.1	0.062

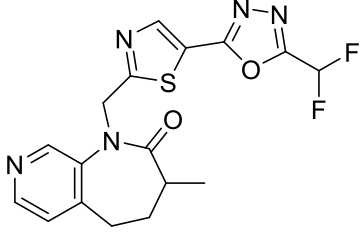
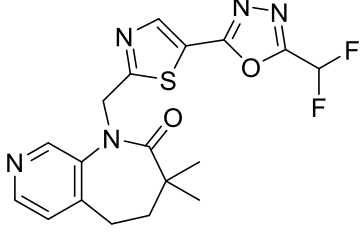
I-241 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(2-metoxietil)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.08 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.85 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.718 min, m/z = 460.2	0.994
I-242 Ejemplo 4	 N-(3-fluorofenil)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1 H), 7.43 – 7.37 (m, 1 H), 7.27 – 7.26 (m, 1 H), 7.25 – 7.22 (m, 1 H), 7.10 – 7.05 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.15 – 3.10 (m, 2 H), 1.97 – 1.89 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.207 min, m/z = 450.8	0.053
I-243 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(2-metoxietil)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.30 (s,	0.129

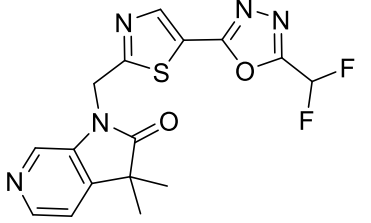
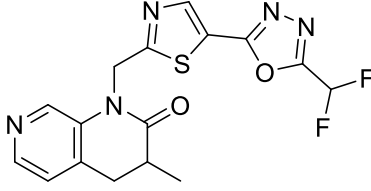
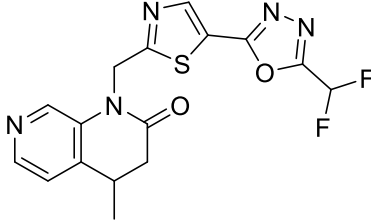
	N-(5-cianopiridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)etano-1-sulfonamida	2 H), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.718 min, m/z = 444.8	
I-244 Ejemplo 4	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)propano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.88 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.19 – 3.11 (m, 2 H), 1.97 – 1.82 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS RT = 2.027 min, m/z = 467.8	0.0872
I-245 Ejemplo 2	 (3R)-1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1 H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.47 – 5.27 (m, 2 H), 3.09 – 3.04 (m, 1 H), 2.83 – 2.78 (m, 1 H), 2.51 – 2.47 (m, 1 H), 2.26 – 2.21 (m, 1 H), 2.18 – 2.11 (m, 1 H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)	1.42

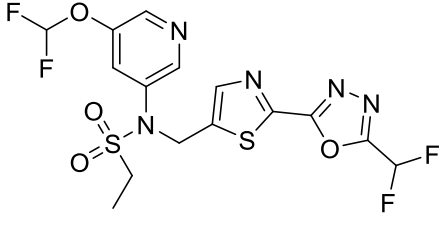
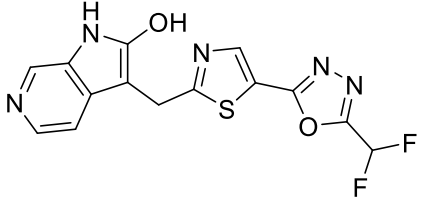
		LCMS RT = 1.250 min, m/z = 392.3.	
I-246 Ejemplo 2	 (3S)-1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.46 – 5.28 (m, 2 H), 3.11 – 2.85 (m, 1 H), 2.84 – 2.71 (m, 1 H), 2.548 – 2.45 (m, 1 H), 2.29 – 2.14 (m, 1 H), 2.18 – 2.07 (m, 1 H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) LCMS RT = 1.251 min, m/z = 392.3.	0.039
I-247 Ejemplo 2	 1'-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1 H), 8.44 – 8.40 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 2.17 – 2.10 (m, 2 H), 1.93 – 1.86 (m, 2 H)	0.158

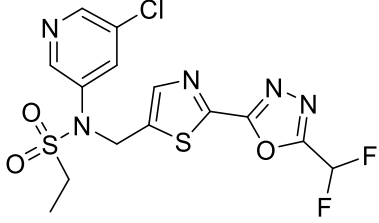
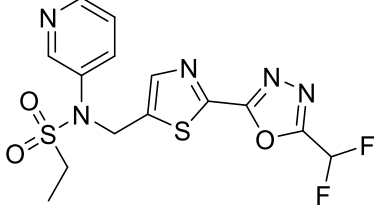
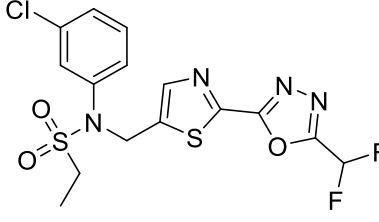
	1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'-ona	LCMS RT = 0.970 min, m/z = 376.2.	
I-248 Ejemplo 2	 (4S)-1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.62 – 5.46 (m, 2 H), 3.23 – 3.16 (m, 1 H), 2.92 – 2.84 (m, 1 H), 2.66 – 2.55 (m, 1 H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) LCMS RT = 1.098 min, m/z = 378.3.	0.034
I-249 Ejemplo 2	 (4R)-1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.60 – 5.46 (m, 2 H), 3.23 – 3.15 (m, 1 H), 2.90 – 2.81 (m, 1 H), 2.64 – 2.55 (m, 1 H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	0.089

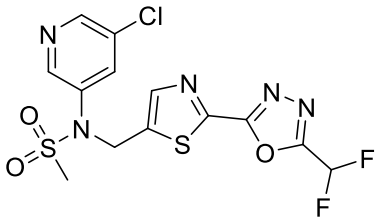
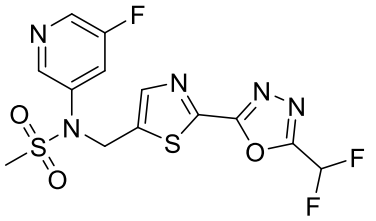
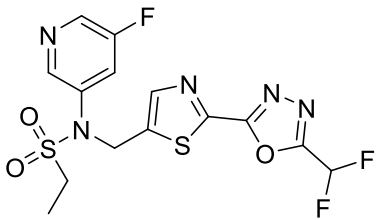
		LCMS RT = 1.028 min, m/z = 378.2.	
I-250 Ejemplo 2	 (3R)-1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.62 – 5.36 (m, 2 H), 3.09 – 3.02 (m, 1 H), 2.89 – 2.79 (m, 2 H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.684 min, m/z = 378.2.	0.041
I-251 Ejemplo 2	 (3S)-1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.62 – 5.36 (m, 2 H), 3.09 – 3.02 (m, 1 H), 2.89 – 2.79 (m, 2 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS RT = 0.521 min, m/z = 378.2.	0.034

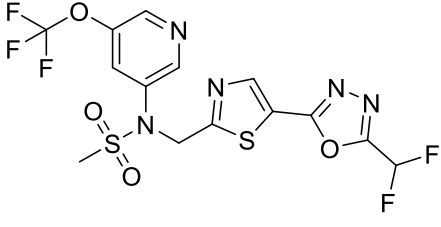
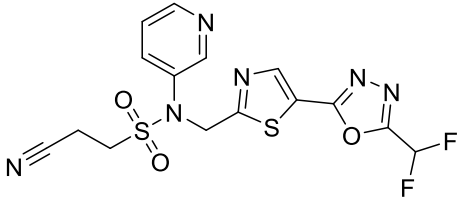
I-252 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 2.99 – 2.90 (m, 1 H), 2.70 – 2.66 (m, 1 H), 2.55 – 2.49 (m, 1 H), 2.23 – 2.14 (m, 1 H), 2.18 – 2.04 (m, 1 H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). LCMS RT = 1.229 min, m/z = 392.3.	0.073
I-253 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H,4H,5H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.18 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.04 (s, 6 H) LCMS RT = 1.946 min, m/z = 405.9.	0.035

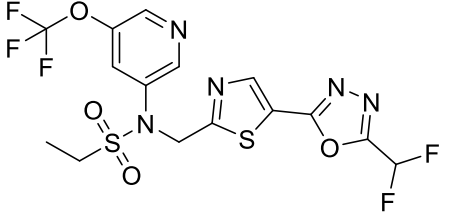
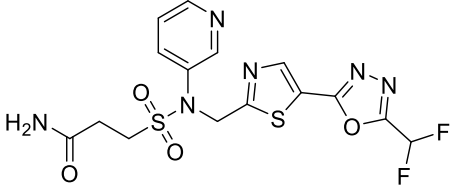
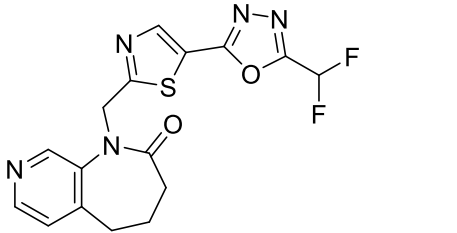
I-254 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3,3-dimetil-1H,2H,3H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 – 8.43 (m, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 1.49 (s, 6 H) LCMS RT = 0.408 min, m/z = 378.1.	0.149
1-255 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.63 – 5.37 (m, 2 H), 3.13 – 3.06 (m, 1 H), 2.92 – 2.80 (m, 2 H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) LCMS RT = 0.583 min, m/z = 378.2.	0.036
I-256 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-ona	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1 H), 8.45 – 8.34 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.62 – 5.47 (m, 2 H), 3.27 – 3.20 (m, 1 H), 2.94 – 2.82 (m, 1 H), 2.67 – 2.56 (m, 1 H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	0.057

	metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-ona	LCMS RT = 0.580 min, m/z = 378.2.	
I-257 Ejemplo 14	 N-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-N-({2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.77 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.97 (t, J = 72.8 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.31 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 7.6 Hz, 3 H) LCMS RT = 1.251 min, m/z = 468.2.	0.231
I-258 Ejemplo 15	 3-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ol	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.27 (s, 2 H) LCMS RT = 0.778 min, m/z = 350.2.	0.069

I-259 Ejemplo 14	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 – 8.51 (m, 2 H), 8.05 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.25 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 3.34 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.6 Hz, 3 H) LCMS RT = 1.273 min, m/z = 436.2.	0.121
I-260 Ejemplo 14	 N-({2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.52 – 8.48 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.87 – 7.66 (m, 1 H), 7.56 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 7.45 – 7.42 (m, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 3.37 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) LCMS RT = 0.821 min, m/z = 402.2.	0.333
I-261 Ejemplo 14	 N-(3-clorofenil)-N-({2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1 H), 7.56 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 7.41 – 7.36 (m, 4 H), 5.32 (s, 2 H), 3.36 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)	0.089

	1,3-tiazol-5-il}metil)etano-1-sulfonamida	LCMS RT = 1.554 min, m/z = 435.1.	
I-262 Ejemplo 14	 N-(5-cloropiridin-3-il)-N-({2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 – 8.47 (m, 2 H), 8.05 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.23 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.16 (s, 3 H) LCMS RT = 1.643 min, m/z = 422.1.	0.110
I-263 Ejemplo 14	 N-({2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.88 – 7.82 (m, 1 H), 7.23 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 3.16 (s, 3 H) LCMS RT = 1.478 min, m/z = 406.1.	0.108
I-264 Ejemplo 14	 N-({2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-N-(5-fluoropiridin-3-il)etanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.86 – 7.80 (m, 1 H), 7.24 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.31 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	0.087

	N-(5-fluoropiridin-3-il)etano-1-sulfonamida	LCMS RT = 1.618 min, m/z = 420.2.	
I-265 Ejemplo 4	 N-((5-[[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-N-[5-(trifluorometoxi)piridin-3-il]metanosulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H) LCMS RT = 1.950 min, m/z = 472.1.	0.048
I-266 Ejemplo 4	 2-ciano-N-((5-[[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il]metil)-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.07 – 8.01 (m, 1 H), 7.54 – 7.49 (m, 1 H), 7.21 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2 H). LCMS RT = 1.287 min, m/z = 426.8.	0.042

I-267 Ejemplo 4	 N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-N-[5-(trifluorometoxi)piridin-3-il]etano-1-sulfonamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.22 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7.6 Hz, 3 H) LCMS RT = 0.328 min, m/z = 486.1	0.044
I-268 Ejemplo 4	 3-[(5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)(piridin-3-il)sulfamoil]propanamida	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.62 – 8.55 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.90 – 7.84 (m, 1 H), 7.40 – 7.33 (m, 1 H), 6.91 (t, J = 52.0 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.58 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 2 H). LCMS RT = 0.783 min, m/z = 444.9.	0.013
I-269 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.49 – 2.37 (m, 2 H), 2.37 – 2.23 (m, 2 H).	0.018

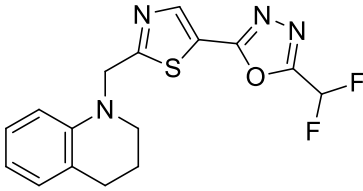
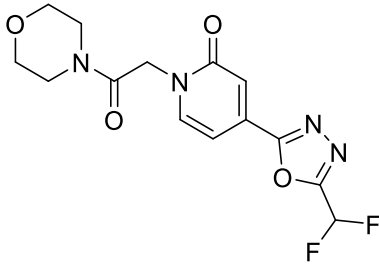
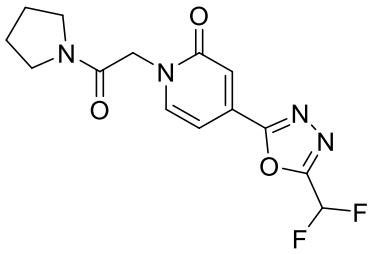
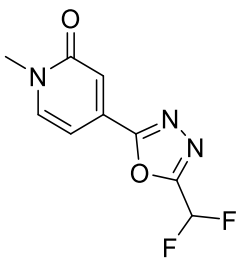
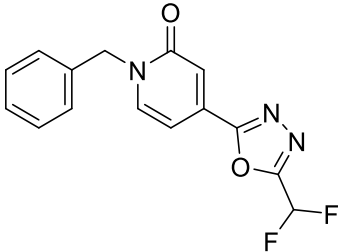
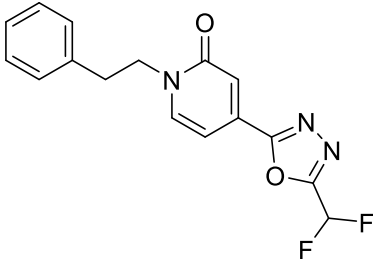
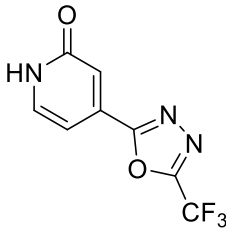
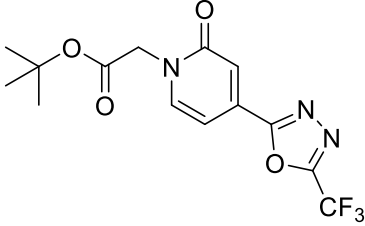
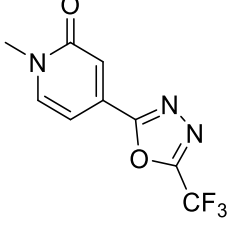
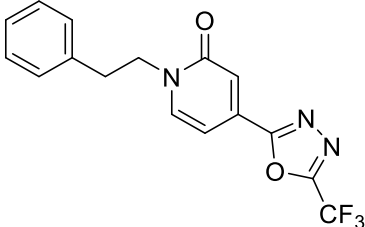
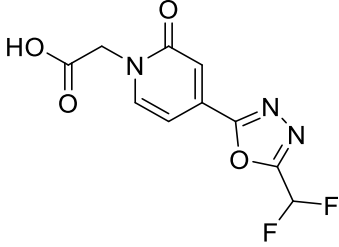
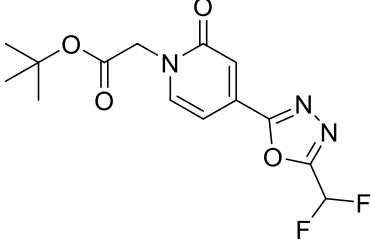
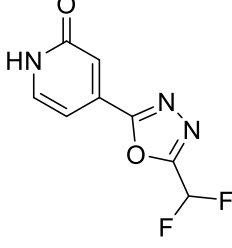
	1H,2H,3H,4H,5H-pirido[3,4-b]azepin-2-ona	LCMS RT = 1.043 min, m/z = 378.2	
I-270 Ejemplo 2	 1-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (s, 1 H), 7.51 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 7.00 – 6.90 (m, 2 H), 6.60 – 6.55 (m, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.02 – 1.92 (m, 2 H) LCMS RT = 1.769 min, m/z = 349.2	0.539

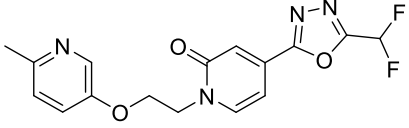
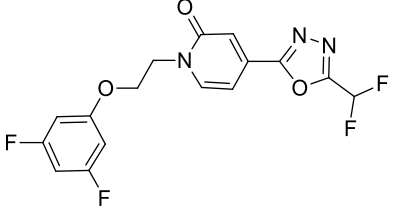
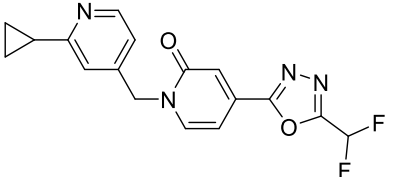
Tabla 4. Datos de caracterización y actividad de HDAC6 de Compuestos de la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (A).

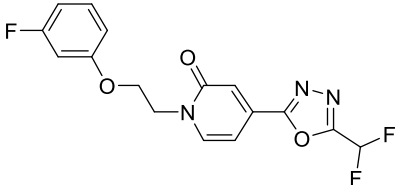
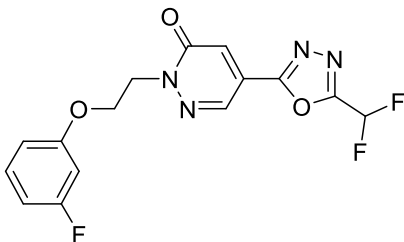
ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
II-1 Ejemplo 16	 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)piridin-2(1H)-ona	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.83 (br d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1 H) 7.37 - 7.73 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.81 (br d, <i>J</i> =6.85 Hz, 1 H) 4.92 (s, 2 H) 3.42 - 3.71 (m, 8 H, overlaps with water peak). LCMS: RT= 2.29 min, m/z= 341.1	0.592
II-2 Ejemplo 16	 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)piridin-2(1H)-ona	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.83 (br d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1 H) 7.38 - 7.74 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.80 (br d, <i>J</i> =6.60 Hz, 1 H) 4.80 (s, 2 H) 3.53 (br t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) 3.28 - 3.36 (m, 2 H, overlaps with water peak) 1.89 - 2.00 (m, 2 H) 1.74 - 1.88 (m, 2 H) LCMS: RT= 2.82 min, m/z= 325.1	0.987
II-3 Ejemplo 17		¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 7.48 (br d, <i>J</i> =6.60 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H, superpuesto con CHCl ₃) 6.73 - 7.11 (superpuesto m, 2 H) 3.62 (br s, 3 H) LCMS: RT= 2.66 min, m/z= 228.1	0.158

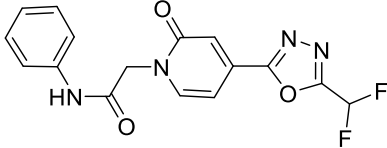
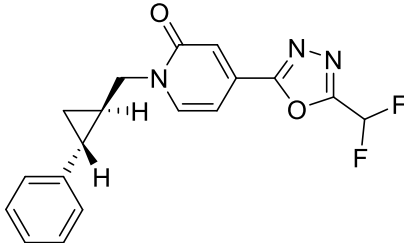
ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
	4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona		
II-4 Ejemplo 17	 1-bencil-4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 7.19 - 7.50 (superpuesto m, 7 H) 6.74 - 7.10 (superpuesto m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) LCMS: RT= 4.21 min, m/z= 304.1	0.337
II-5 Ejemplo 17	 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenetilpiridin-2(1H)-ona	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 7.21 - 7.38 (m, 5 H) 7.14 (br d, J=7.09 Hz, 1 H) 6.75 - 7.07 (superpuesto m, 2 H) 6.65 (br d, J=6.85 Hz, 1 H) 4.21 (br t, J=6.85 Hz, 2 H) 3.10 (br t, J=6.85 Hz, 2 H) LCMS: RT= 4.39 min, m/z= 318.1	0.245
II-6 Ejemplo 16	 4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.17 (br s, 1 H) 7.67 (br d, J=6.11 Hz, 1 H) 6.96 (br s, 1 H) 6.73 (br d, J=5.14 Hz, 1 H) LCMS: RT= 2.93 min, m/z= 232.0	1.1

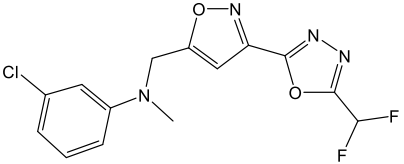
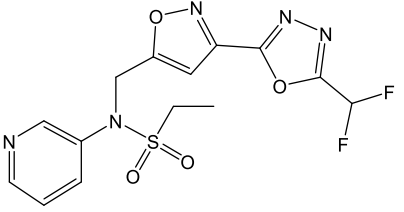
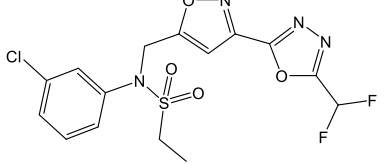
ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
II-7 Ejemplo 16	 2-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-1(2H)-il)acetato de terc-butilo	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 7.42 (br d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1 H) 7.27 (br s, 1 H, superpuesto con CHCl ₃) 6.83 - 6.93 (m, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 1.50 (s, 9 H) LCMS: RT= 4.66 min, m/z = 368.1	0.742
II-8 Ejemplo 17	 1-metil-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 7.50 (br d, <i>J</i> =6.85 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H, superpuesto con CHCl ₃) 6.85 (br d, <i>J</i> =6.36 Hz, 1 H) 3.63 (s, 3 H) LCMS: RT= 3.43 min, m/z= 246.0	4
II-9 Ejemplo 17		¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 7.07 - 7.40 (superpuesto m, 7 H) 6.60 - 6.73 (m, 1 H) 4.21 (br t, <i>J</i> =6.85 Hz, 2 H) 3.10 (br t, <i>J</i> =6.60 Hz, 2 H) LCMS: RT= 4.88 min, m/z= 336.1	4.3

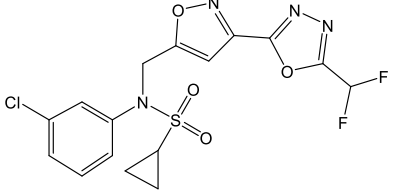
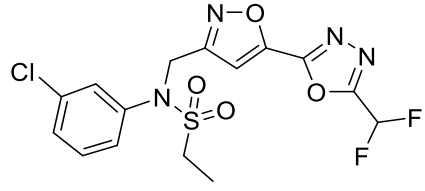
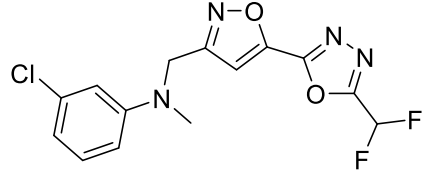
ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
II-10 Ejemplo 16	 ácido 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.94 (br d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1 H) 7.39 - 7.74 (m, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.83 (br d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1 H) 4.71 (s, 2 H) LCMS: RT= 2.52 min, m/z= 272.0	3.2
II-11 Ejemplo 16	 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de terc-butilo	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 7.40 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 6.76 - 7.10 (superpuesto m, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 1.49 (s, 9 H) LCMS: RT 4.20 min, m/z= 350.1	0.145
II-12 Ejemplo 16	 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.13 (br s, 1 H) 7.38 - 7.73 (superpuesto m, 2 H) 6.92 (s, 1 H) 6.72 (br d, <i>J</i> =6.36 Hz, 1 H). LCMS: RT= 1.15 min, m/z= 214.0	0.810

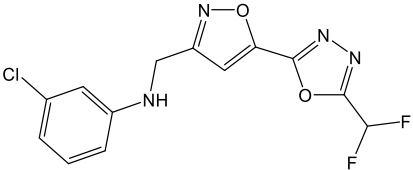
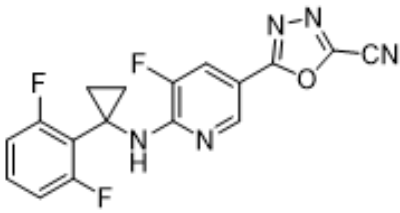
ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
II-13 Ejemplo 19	 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)piridin-2(1H)-ona	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.08 – 7.05 (m, 2 H), 6.93 – 6.86 (m, 2 H), 4.43 – 4.38 (m, 2 H), 4.36 – 4.32 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H). LCMS RT= 1.256 min, m/z = 349.2.	0.024
II-14 Ejemplo 19	 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2-(3,5-difluorofenoxi)etil)piridin-2(1H)-ona	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.08 – 6.88 (m, 2 H), 6.43 – 6.38 (m, 3 H), 4.41 – 4.37 (m, 2 H), 4.34 – 4.27 (m, 2 H). LCMS R _T = 0.861 min, m/z = 370.2 [M + H] ⁺ . LCMS RT= 0.861 min, m/z= 370.2.	0.003
II-15 Ejemplo 18		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H),	0.103

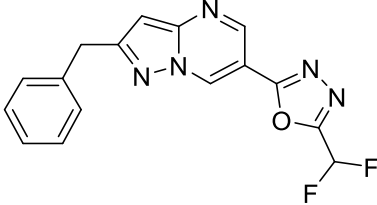
ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
	1-((2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona	7.07 – 6.75 (m, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 2.03 – 1.94 (m, 1 H), 1.07 – 0.96 (m, 4 H) LCMS RT = 0.358 min, m/z = 345.2	
II-16 Ejemplo 19	 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2-(3-fluorofenoxi)etil)piridin-2(1H)-ona	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.30 – 7.22 (m, 2 H), 6.92 – 6.80 (m, 2 H), 6.71 – 6.66 (m, 3 H), 4.43 – 4.38 (m, 2 H), 4.35 – 4.31 (m, 2 H) LCMS RT = 0.837 min, m/z = 352.2	0.002
II-17 Ejemplo 20	 5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(2-(3-fluorofenoxi)etil)piridazin-3(2H)-ona	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.24 – 7.18 (m, 1 H), 6.96 (t, <i>J</i> = 51.6 Hz, 1 H), 6.69 – 6.59 (m, 3 H), 4.64 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 4.41 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H)	0.009

ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
		LCMS RT = 0.846 min, m/z = 353.2	
II-18 Ejemplo 16	 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-fenilacetamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO – d ₆) δ ppm 10.4 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.70 – 7.45 (m, 3 H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.10 – 7.02 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.86 – 6.82 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H) LCMS R _T = 0.931 min, m/z = 346.9	0.218
II-19 Ejemplo 21	 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(((1R,2R)-2-fenilciclopropil)metil)piridin-2(1H)-ona	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.58 (d, J = 6.8 Hz 1 H), 7.32 – 7.27 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.21 – 7.15 (m, 1 H), 7.09 – 7.03 (m, 2 H), 7.02 – 6.77 (m, 2 H), 4.14 – 3.97 (m, 2 H), 2.12 – 1.99 (m, 1 H), 1.65 – 1.60 (m, 1 H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 2 H). LCMS R _T = 0.929 min, m/z = 344.2	0.023

ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
IVa-1 Ejemplo 25	 3-cloro-N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)-N-metilanilina	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.06 – 6.93 (m, 1 H), 6.80 – 6.61 (m, 4 H), 4.74 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H). LCMS RT = 1.331 min, m/z = 341.1	0.255
IVa-2 Ejemplo 23	 N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)-N-(piridin-3-il)etano-1-sulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 – 8.62 (m, 2 H), 7.77 – 7.74 (m, 1 H), 7.40 – 7.37 (m, 1 H), 7.08 – 6.82 (m, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). RT= 1.119 min, m/z = 386.1.	0.0821
IVa-3 Ejemplo 23	 N-(3-clorofenil)-N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)-N-etano-1-sulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 – 7.23 (m, 4 H), 7.09 – 6.80 (m, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.14 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.43 (t, J = 8.0 Hz, 3 H). RT= 1.954 min, m/z= 418.8	0.012

ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
	1,2-oxazol-5-il}metil)etano-1-sulfonamida		
IVa-4 Ejemplo 23	 N-(3-clorofenil)-N-({3-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-5-il}metil)ciclopropanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.36 (s, 1 H), 7.35 – 7.30 (m, 3 H), 6.94 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 2.51 – 2.43 (m, 1 H), 1.13 – 1.10 (m, 2 H), 1.06 – 1.01 (m, 2 H). RT= 1.921 min, m/z= 431.1.	0.022
IVb-1 Ejemplo 22	 N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoxazol-3-il)metil)etanosulfonamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.34 (s, 1 H), 7.29 – 7.21 (m, 4 H), 6.91 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.12 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3 H) LCMS: RT= 3.179 min, m/z = 419.1	0.037
IVb-2 Ejemplo 24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d ₆) δ 7.57 (t, J = 51.2 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1 H),	0.518

ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μ M)
	3-cloro-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoxazol-3-il)metil)-N-metilnilina	6.83 – 6.63 (m, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 3.07 (s, 3 H). LCMS: RT= 2.277 min, m/z = 341.0	
IVb-3 Ejemplo 24	 3-cloro-N-({5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2-oxazol-3-il}metil)anilina	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.19 – 7.12 (m, 2 H), 7.01 – 6.94 (m, 1 H), 6.53 – 6.50 (m, 3 H), 4.41 (s, 2 H). RT = 0.983 min, m/z = 327.0.	1.4
A-1 Ejemplo 26	 5-((1-(2,6difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonitrilo	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8.68 (s, 1H), 7.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.08 (br s, 1H), 1.40 (m, 4H) m/z = 358.0	

ID de Comp	Estructura/Nombre	¹ H RMN MS (m/z) (RT)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
A-2 Ejemplo 27	 2-(2-benzilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6- il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.33 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 7.40 – 7.10 (m, 5 H), 6.96 (t, J = 51.6 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.25 (s, 2 H) LCMS RT= 4.160 min, m/z = 328.2	0.346