

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 287**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2021** **PCT/KR2021/002364**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2021** **WO21172887**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2021** **E 21760609 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024** **EP 4110781**

54 Título: **Compuestos derivados del 1,3,4-oxadiazol como inhibidor de la histona 6 desacetilasa, y la composición farmacéutica que comprende los mismos**

30 Prioridad:

25.02.2020 KR 20200023251

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

03.12.2024

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu
Seoul 03742, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, CHANG KON;
KO, MOO SUNG;
YUN, SEOK HYOUN;
LEE, SEO YOUNG y
KIM, HYUNJIN MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 991 287 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos derivados del 1,3,4-oxadiazol como inhibidor de la histona 6 desacetilasa, y la composición farmacéutica que comprende los mismos

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol que tiene una actividad inhibidora de la histona 6 desacetilasa (HDAC6), un isómero óptico del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el uso para preparar un medicamento terapéutico; dicho compuesto para su uso en un método de tratamiento; una composición farmacéutica que contiene el mismo; y un método de preparación del mismo.

Técnica antecedente

Las modificaciones postraduccionales como la acetilación en las células son módulos reguladores muy importantes en el centro de los procesos biológicos y están estrictamente controladas por una serie de enzimas. Las histonas son proteínas centrales que componen la cromatina, que actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN para ayudar a su condensación. Además, el equilibrio entre la acetilación y la desacetilación de las histonas desempeña un papel muy importante en la expresión génica.

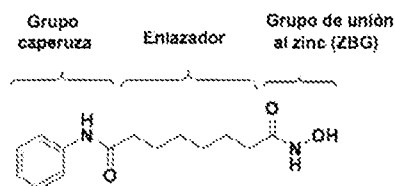
Las histonas desacetilasas (HDAC) son enzimas que eliminan el grupo acetilo de los residuos de lisina de la proteína histona que constituye la cromatina, y se sabe que están relacionadas con el silenciamiento de genes y que inducen la detención del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis, la regulación inmunitaria, la muerte celular, y similares. (Hassig et al., Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). Además, se ha informado de que la inhibición de la función de la enzima HDAC induce la muerte de las células cancerosas mediante la reducción de la actividad de los factores relacionados con la supervivencia de las células cancerosas y la activación de los factores relacionados con la muerte de las células cancerosas in vivo (Warrell et al., J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625).

En humanos, se conocen 18 HDAC y se clasifican en 4 grupos dependiendo de su homología con las HDAC de levadura. Aquí, 11 HDAC que utilizan zinc como cofactor pueden dividirse en tres grupos de Clase I (HDAC 1, 2, 3 y 8), Clase II (IIa: HDAC 4, 5, 7 y 9; IIb: HDAC 6 y 10) y Clase IV (HDAC11). Además, 7 HDAC de clase III (SIRT 1-7) emplean NAD⁺ como cofactor en lugar de zinc (Bolden et al., Nat. Rev. Drug. Discov. 2006, 5(9), 769-784).

Varios inhibidores de las HDAC se encuentran en fase de desarrollo preclínico o clínico. Sin embargo, hasta ahora sólo se conocían inhibidores no selectivos de las HDAC como agentes anticancerígenos, en el que fueron aprobados el vorinostat (SAHA) y la romidepsina (FK228) como tratamientos del linfoma cutáneo de células T, y el panobinostat (LBH-589) fue aprobado como tratamiento del mieloma múltiple. Sin embargo, se sabe que los inhibidores no selectivos de las HDAC suelen causar efectos secundarios como fatiga y náuseas, y similares, a dosis elevadas (Piekarz et al., Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767). Se ha informado de que estos efectos secundarios son causados por la inhibición de las HDAC de clase I, y debido a estos efectos secundarios, los inhibidores no selectivos de las HDAC se han visto limitados en el desarrollo de fármacos en campos distintos de los agentes anticancerígenos (Witt et al., Cancer Letters 277 (2009) 8.21).

Mientras tanto, se ha informado de que la inhibición selectiva de HDAC de clase II puede no mostrar la toxicidad observada en la inhibición de HDAC de clase I, y si se desarrolla un inhibidor selectivo de HDAC de clase II, los efectos secundarios como la toxicidad causada por la inhibición no selectiva de HDAC pueden resolverse, y por lo tanto el inhibidor selectivo de HDAC tiene el potencial de ser desarrollado como agente terapéutico eficaz para diversas enfermedades (Matthias et al., Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701). La HDAC6, una de las HDAC de clase IIb, está presente principalmente en el citoplasma y se sabe que participa en la desacetilación de varios sustratos no histónicos (HSP90, cortactina, y similares), incluidas las proteínas de tubulina (Yao et al., Mol. Cell 2005, 18, 601-607). La HDAC6 tiene dos dominios catalíticos, y el C-terminal del dominio de dedo de zinc puede unirse a proteínas ubiquitinadas. Dado que la HDAC6 tiene un gran número de proteínas no histónicas como sustratos, se sabe que desempeña un papel importante en diversas enfermedades como el cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas y trastornos neurodegenerativos, y similares (Santo et al., Blood 2012 119: 2579-258; Vishwakarma et al., International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu et al., J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8).

Una característica estructural común de varios inhibidores de HDAC es que constan de un grupo caperuza, un grupo enlazador y un grupo de unión al zinc (ZBG), como se muestra en la estructura del vorinostat a continuación. Muchos investigadores han estudiado la actividad inhibidora y la selectividad para las enzimas mediante modificaciones estructurales del grupo caperuza y del grupo enlazador. Entre los grupos, se sabe que el grupo de unión al zinc desempeña un papel más importante en la actividad inhibidora de la enzima y en la selectividad (Wiest et al., J. Org. Chem. 2013 78: 5051-5065; Methot et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 973-978).



La mayoría de los grupos de unión al zinc son ácido hidroxámico o benzamida, y entre ellos, los derivados del ácido hidroxámico muestran un fuerte efecto inhibidor de la HDAC, pero tienen problemas como la baja biodisponibilidad y la grave actividad fuera del objetivo. Dado que la benzamida contiene anilina, existe el problema de que puedan producirse metabolitos tóxicos in vivo (Woster et al., Med. Chem. Commun. 2015, publicación en línea).

Por lo tanto, para el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas y trastornos neurodegenerativos, y similares, existe la necesidad de desarrollar un inhibidor selectivo de HDAC6 que tenga un grupo de unión al zinc con biodisponibilidad mejorada sin efectos secundarios, a diferencia de los inhibidores no selectivos con efectos secundarios.

Divulgación de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol que tenga una actividad inhibidora selectiva de la histona 6 desacetilasa (HDAC6), un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que incluya un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol que tenga una actividad inhibidora selectiva de HDAC6, un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de preparación de la misma.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que incluya los compuestos para prevenir o tratar enfermedades mediadas por histona 6 desacetilasa (HDAC6) incluyendo enfermedades infecciosas; neoplasias; enfermedades endocrinas, enfermedades nutricionales y metabólicas; trastornos mentales y del comportamiento; enfermedades neurológicas; enfermedades de los ojos y anexos; enfermedades circulatorias; enfermedades respiratorias; enfermedades digestivas; enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo; enfermedades musculoesqueléticas y del tejido conectivo; o malformaciones congénitas, alteraciones o anomalías cromosómicas.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar el uso de los compuestos para preparar un medicamento para prevenir o tratar enfermedades mediadas por HDAC6.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar dicha composición para su uso en un método para prevenir o tratar enfermedades mediadas por HDAC6 incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición que incluye los compuestos como se ha descrito anteriormente.

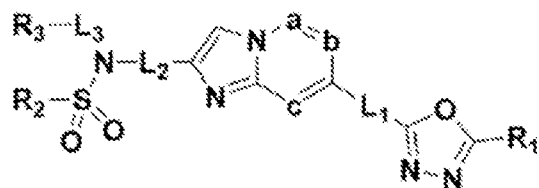
Solución al problema

Los presentes inventores encontraron un compuesto derivado del 1,3,4-oxadiazol que tiene una actividad inhibidora de la histona 6 desacetilasa (HDAC6) para inhibir o tratar enfermedades mediadas por HDAC6, y completaron la presente invención.

Compuesto derivado del 1,3,4-oxadiazol

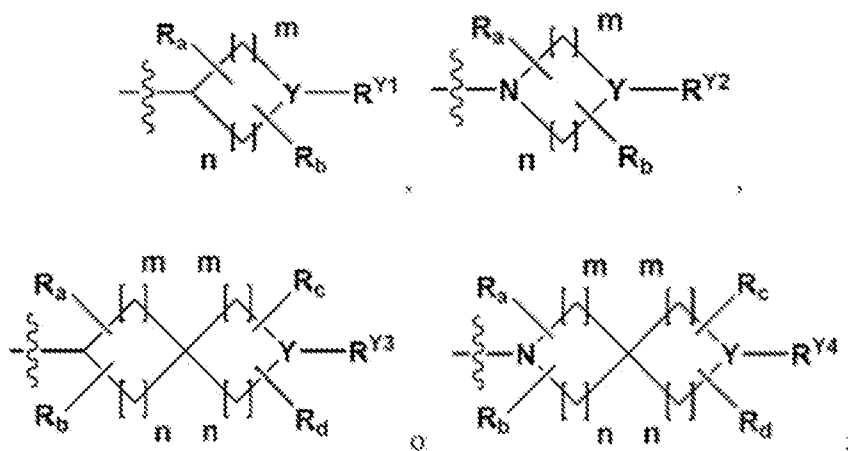
En un aspecto general, la presente invención proporciona un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química a continuación, un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula I Química]



en la Fórmula I Química,

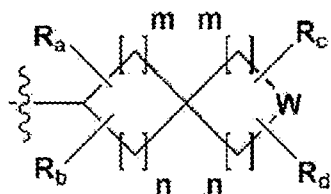
- 5 L₁, L₂ y L₃ son cada uno independientemente -(C₀-C₂alquilo)-;
- a, b y c son cada uno independientemente N o CR₄ {en donde a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R₄ es -H, -X o -O(C₁-C₄alquilo)};
- 10 Z es N, O, S, o nada (nulo) {donde cuando Z es nada (nulo), R₂ es también nada (nulo), y L₂ y L₃ están directamente unidos};
- R₁ es -CX₂H o -CX₃;
- 15 R₂ es -H, -(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-R^A, -C(=O)-OR^B o -C(=O)-NR^CR^D {en donde cuando Z es O o S, R₂ es nada (nulo)};
- R^A is -(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-O-(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -arilo, -heteroarilo, -NR^{A1}R^{A2},
- 20



- 25 R^B a R^D son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-O-(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -arilo o -heteroarilo;

Y es N, CH, O o S(=O)₂,

- 30 cuando Y es N o CH, R^{Y1} a R^{Y4} son cada uno independientemente -H, -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -(C₁-C₄alquilo)-O-(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^{A3}R^{A4}, -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, -(C₁-C₄alquilo)-arilo, -heteroarilo, -(C₁-C₄alquilo)-heteroarilo, un grupo protector de amina, o



{en donde al menos un H de $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$ y $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$ pueden estar sustituidos con $-X$ u $-OH$; al menos un H del arilo, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$ -arilo, heteroarilo y $-(C_1-C_4\text{alquilo})$ -heteroarilo puede estar sustituido con $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-X$, $-OH$ o $-CF_3$; $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, -heteroarilo o $-(C_1-C_4\text{alquilo})$ -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y W es NH, CH_2 u O};

cuando Y es O o $S(=O)_2$, R^{Y1} a R^{Y4} no son nada (nulos);

m y n son cada uno independientemente un número entero de 1, 2 o 3;

R_a a R_d son cada uno independientemente $-H$ o $-(C_1-C_4\text{alquilo})$;

R_3 es $-H$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, -adamantilo, -arilo o -heteroarilo {en los que al menos un H de $-(C_1-C_4\text{alquilo})$ puede estar sustituido con $-X$ u $-OH$; al menos un $-H$ de $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, -adamantilo, -arilo y -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-NR^{A5}R^{A6}$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$, -arilo o -heteroarilo};

R^{A1} a R^{A6} son cada uno independientemente $-H$ o $-(C_1-C_4\text{alquilo})$; y

X es F, Cl, Br o I.

Según una realización de la presente invención,

en la Fórmula I Química anterior,

L_1 , L_2 y L_3 son cada uno independientemente $-(C_0-C_1\text{alquilo})$;

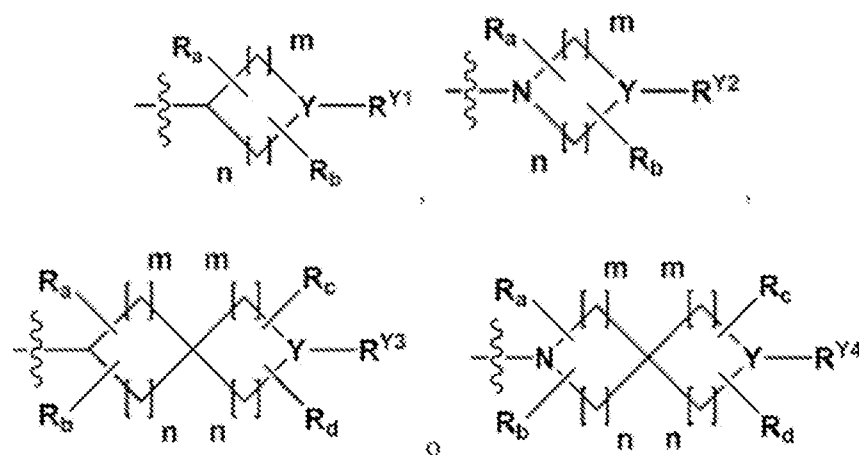
a, b y c son cada uno independientemente N o CR_4 {en el que a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R_4 es $-H$ o $-X$ };

Z es N, O, o nada (nulo) {en el que cuando Z es nada (nulo), R_2 es también nada (nulo), y L_2 y L_3 están directamente unidos};

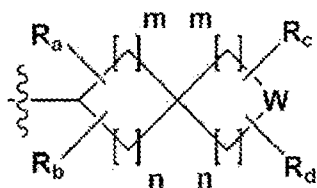
R_1 es $-CX_2H$ o $-CX_3$;

R_2 es $-H$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$ o $-C(=O)-R^A$ {en el que cuando Z es O, R_2 es nada (nulo)};

R^A es $-NR^{A1}R^{A2}$,



cuando Y es N o CH, R^{Y1} a R^{Y4} son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^{A3}R^{A4}, -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, -heteroarilo, o



{en la que al menos un H de -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo) y -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo) pueden estar sustituidos con -X u -OH; al menos un H del arilo y del heteroarilo puede estar sustituido con -(C₁-C₄alquilo), -O-(C₁-C₄alquilo), -X, -OH o -CF₃; -(C₂-C₆heterocicloalquilo) o -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y W es NH, CH₂ u O};

cuando Y es O o S(=O)₂, R^{Y1} a R^{Y4} no son nada (nulos);

m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

R_a a R_d son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

R_3 es -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo {en el que al menos un -H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -adamantilo, -arilo y -heteroarilo puede estar sustituido cada uno independientemente con -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃, -CF₂H, -OCF₃, -NR^{A5}R^{A6}, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, o -heteroarilo};

R^{A1} a R^{A6} son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo); y

X puede ser F, Cl o Br.

Además, según otra realización de la presente invención,

en la Fórmula I Química anterior,

L_1 y L_3 son cada uno independientemente -(C₀alquilo)-;

L_2 es -(C₁alquilo)-;

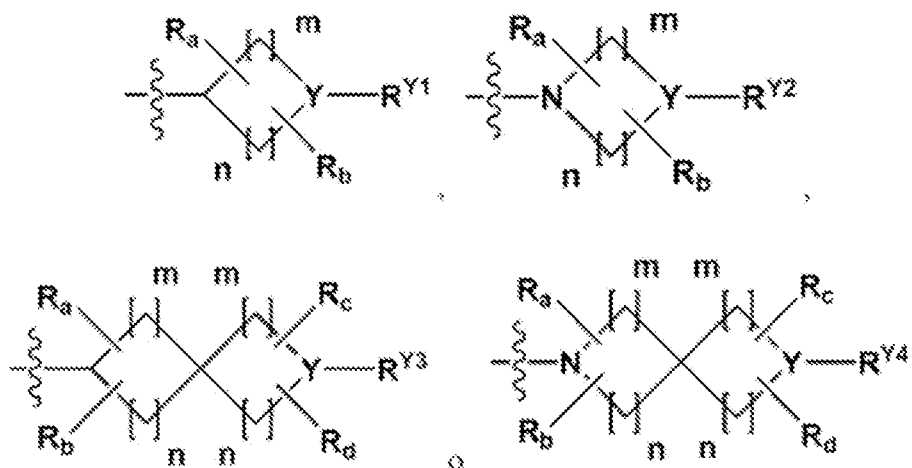
a, b y c son cada uno independientemente CR₄ {en el que R₄ es -H o -X};

Z es N, O, o nada (nulo) {en el que cuando Z es nada (nulo), R₂ es también nada (nulo), y L_2 y L_3 están directamente unidos};

R₁ es -CF₂H o -CF₃;

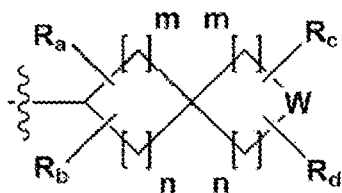
R₂ es -H o -C(=O)-R^A {en el que cuando Z es O, R₂ es nada (nulo)};

R^A es



Y es N;

- 5 R^{Y1} a R^{Y4} son cada uno independientemente $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$, -heteroarilo, o



10 {en la que al menos un H de $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$ y $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$ pueden estar sustituidos con -X u -OH; $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$ puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y W es CH_2 u O};

- 15 m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

R_a a R_d son cada uno independientemente -H o $-(C_1-C_4\text{alquilo})$;

- 20 R_3 es $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, -adamantilo, -arilo o -heteroarilo {en el que al menos un -H de $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, -adamantilo, -arilo y -heteroarilo puede estar sustituido cada uno independientemente con -X, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-O(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-CF_3$, o $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$ };

R^{A1} a R^{A6} son cada uno independientemente -H o $-(C_1-C_4\text{alquilo})$; y

- 25 X puede ser F o Cl.

Además, según todavía otra realización de la presente invención,

en la Fórmula I Química anterior,

- 30 L_1 , L_2 o L_3 son cada uno independientemente $-(C_0-C_1\text{alquilo})$ -;

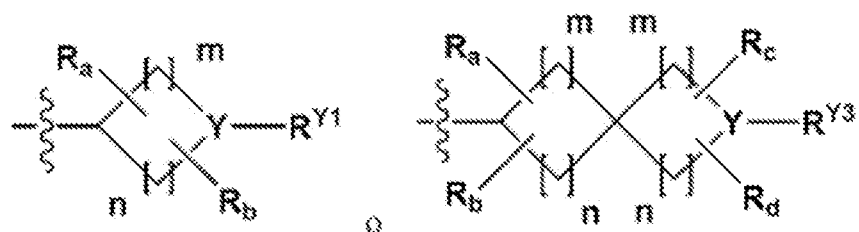
a, b y c son cada uno independientemente N o CR_4 {en el que a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R_4 es -H o -X};

- 35 Z es N;

R_1 es $-CX_2H$ o $-CX_3$;

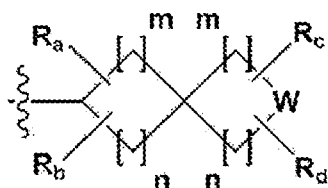
- 40 R_2 es $-C(=O)-R^A$;

R^A es



Y es N, CH, O o S(=O)₂;

cuando Y es N o CH, R^{Y1} y R^{Y3} son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^{A3}R^{A4}, -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, -heteroarilo, o



{en la que al menos un H de -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo) y -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo) pueden estar sustituidos con -X u -OH; al menos un H del arilo y del heteroarilo puede estar sustituido con -(C₁-C₄alquilo), -O-(C₁-C₄alquilo), -X, -OH o -CF₃; -(C₂-C₆heterocicloalquilo) o -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y W es NH, CH₂ u O};

cuando Y es O o S(=O)₂, R^{Y1} y R^{Y3} no son nada (nulos);

m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

R_a a R_d son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

R₃ es -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo {en donde al menos un -H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -adamantilo, -arilo y -heteroarilo puede estar sustituido cada uno independientemente con -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃, -CF₂H, -OCF₃, -NR^{A5}R^{A6}, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, o -heteroarilo};

R^{A3} a R^{A6} son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo); y

X puede ser F, Cl o Br.

Además, según todavía otra realización de la presente invención,

en la Fórmula I Química anterior,

L₁, L₂ y L₃ son cada uno independientemente -(C₀-C₁alquilo)-;

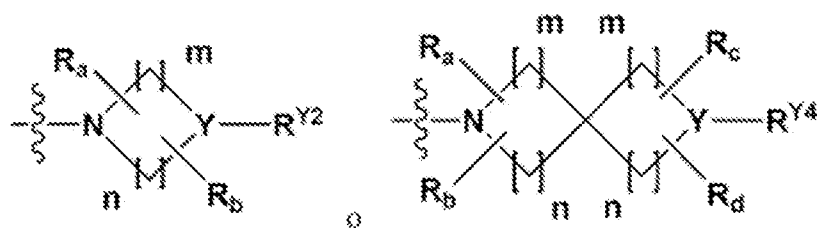
a, b y c son cada uno independientemente N o CR₄ {en el que a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R₄ es -H o -X};

Z es N;

R₁ es -CX₂H o -CX₃;

R₂ es -C(=O)-R^A;

R^A es -NR^{A1}R^{A2},



m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

5 R_a a R_d son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

Y es N, CH, O o S(=O)₂;

10 cuando Y es N o CH, R^{Y2} y R^{Y4} son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^{A3}R^{A4}, -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, o -heteroarilo {en el que al menos un H de -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo) y -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo) pueden estar sustituidos con -X u -OH; al menos un H del arilo y del heteroarilo puede estar sustituido con -(C₁-C₄alquilo), -O-(C₁-C₄alquilo), -X, -OH o -CF₃; y -(C₂-C₆heterocicloalquilo) o -heteroarilo pueden contener átomos de N, O o S en el anillo};

15 cuando Y es O o S(=O)₂, R^{Y2} y R^{Y4} no son nada (nulos);

20 R₃ es -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo {en donde al menos un -H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -adamantilo, -arilo y -heteroarilo puede estar sustituido cada uno independientemente con -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃, -CF₂H, -OCF₃, -NR^{A5}R^{A6}, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, o -heteroarilo};

25 R^{A1} a R^{A6} son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo); y

X puede ser F, Cl o Br.

30 Además, según todavía otra realización de la presente invención,

en la Fórmula I Química anterior,

L₁, L₂ y L₃ son cada uno independientemente -(C₀-C₁alquilo)-;

35 a, b y c son cada uno independientemente N o CR₄ {en el que a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R₄ es -H o -X};

40 Z es N, O, o nada (nulo) {en el que cuando Z es nada (nulo), R₂ es también nada (nulo), y L₂ y L₃ están directamente unidos};

R₁ es -CX₂H o -CX₃;

R₂ es -H, -(C₁-C₄alquilo) {en el que cuando Z es O, R₂ es nada (nulo)};

45 R₃ es -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo {en el que al menos un -H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -adamantilo, -arilo y -heteroarilo puede estar sustituido cada uno independientemente con -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃, -CF₂H, -OCF₃, -NR^{A5}R^{A6}, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, o -heteroarilo};

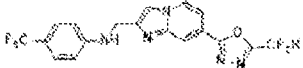
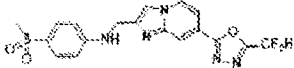
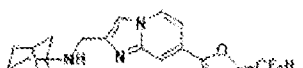
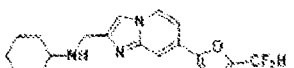
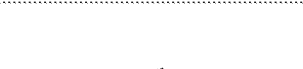
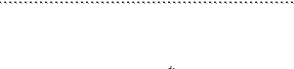
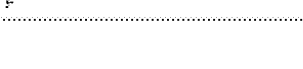
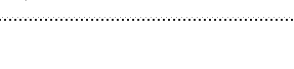
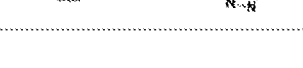
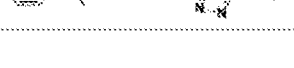
50 R^{A5} y R^{A6} son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo); y

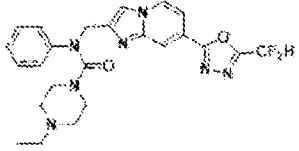
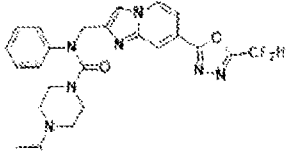
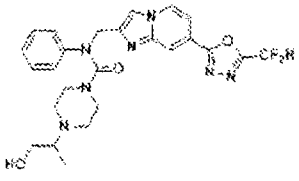
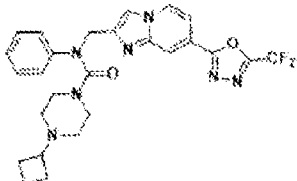
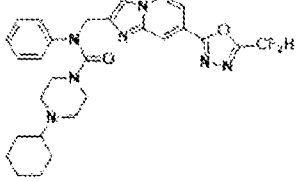
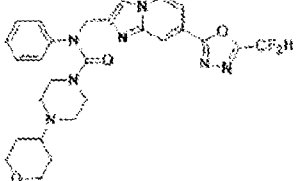
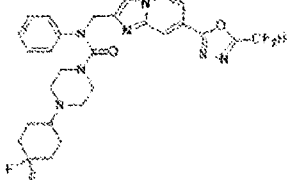
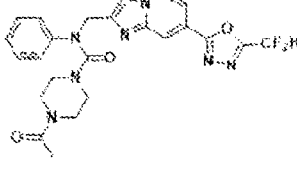
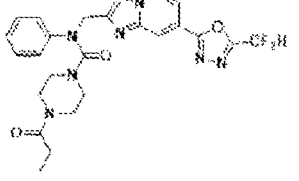
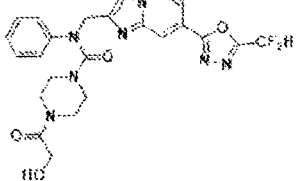
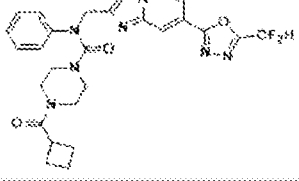
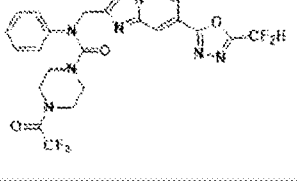
X puede ser F, Cl o Br.

55 Los compuestos específicos representados por la Fórmula I Química de la presente invención se muestran a continuación en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
1	300 9		2	358 5	
3	358 6		4	358 7	
5	358 8		6	358 9	
7	359 0		8	359 1	
9	359 2		10	359 3	
11	359 4		12	359 5	
13	359 6		14	366 8	
15	366 9		16	367 0	
17	367 1		18	367 2	

Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
19	367 3		20	367 4	
21	367 5		22	367 6	
23	367 7		24	367 8	
25	367 9		26	371 9	
27	372 0		28	372 1	
29	372 2		30	372 3	
31	372 4		32	372 5	
33	378 2		34	378 3	
35	378 4		36	378 5	

Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
37	403 3		38	403 4	
39	403 5		40	403 6	
41	403 7		42	403 8	
43	403 9		44	404 0	
45	404 1		46	404 2	
47	404 3		48	404 4	

Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
49	404 5		50	404 6	
51	404 7		52	404 8	
53	404 9		54	408 3	
55	408 4		56	408 5	
57	408 6		58	408 7	
59	408 8		60	408 9	

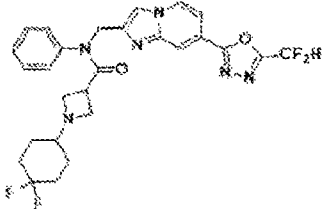
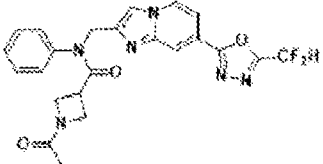
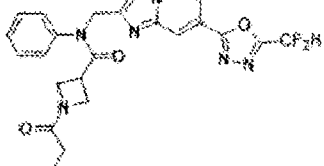
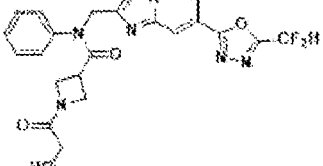
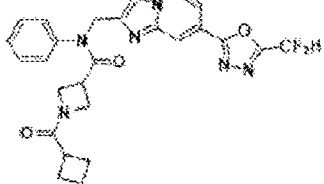
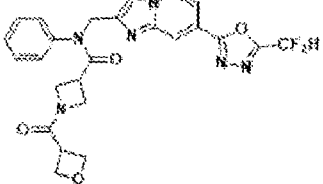
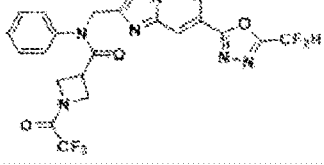
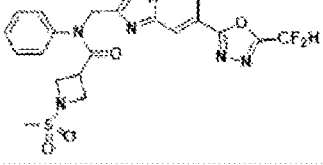
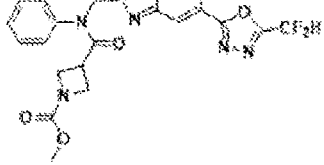
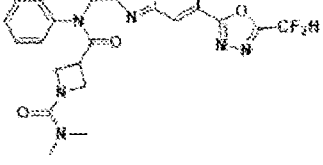
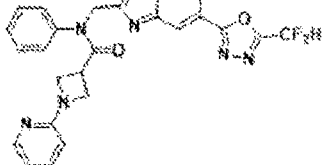
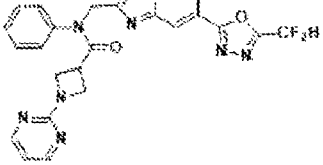
Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
61	409 0		62	409 1	
63	409 2		64	409 3	
65	409 4		66	409 5	
67	409 6		68	409 7	
69	409 8		70	409 9	
71	410 0		72	410 1	

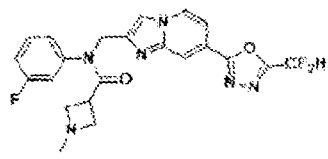
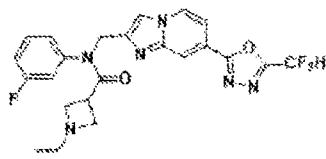
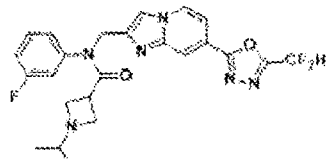
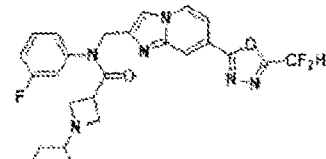
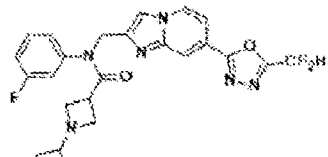
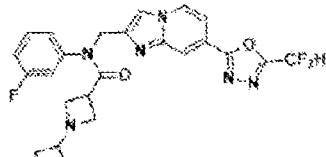
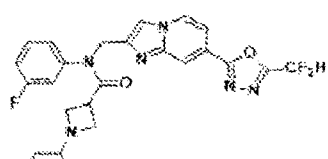
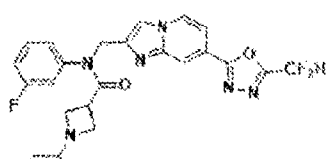
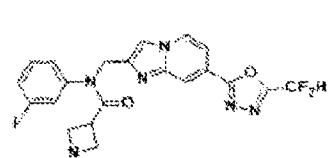
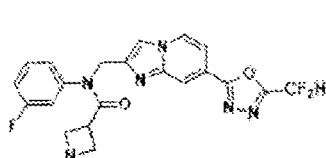
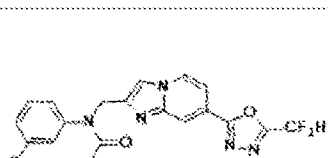
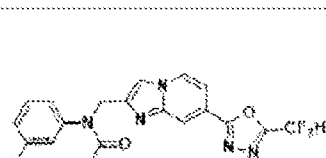
Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
73	410 2		74	410 3	
75	411 5		76	411 6	
77	411 7		78	411 8	
79	411 9		80	412 0	
81	412 1		82	412 2	
83	412 3		84	412 4	

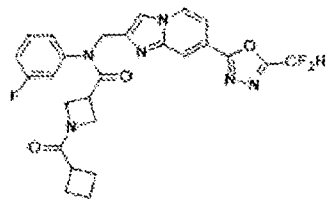
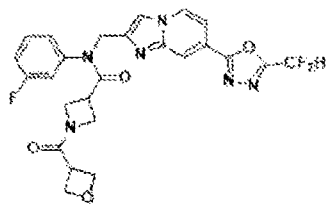
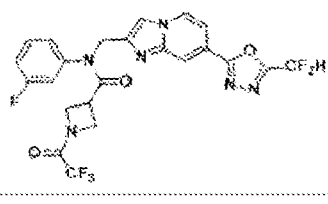
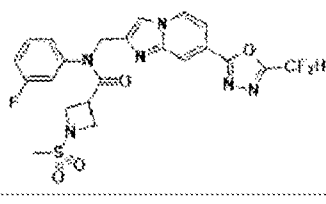
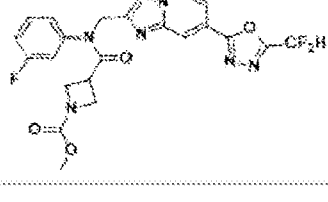
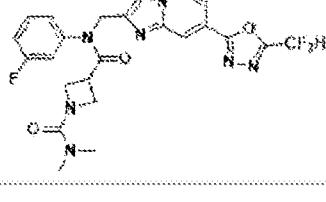
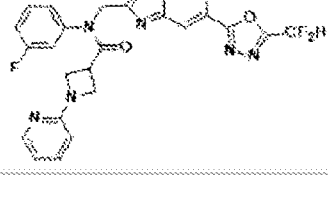
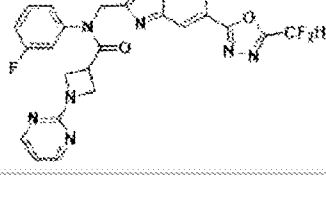
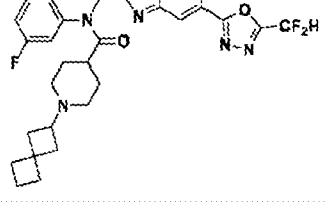
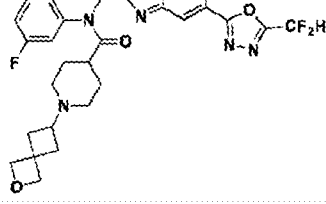
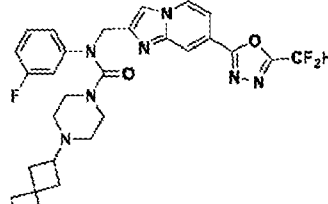
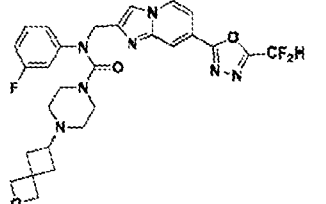
Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
85	412 5		86	412 6	
87	412 7		88	412 8	
89	412 9		90	413 0	
91	413 1		92	413 2	
93	413 7		94	413 8	
95	413 9		96	414 0	

Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
97	414 1		98	414 2	
99	414 3		100	414 4	
101	414 5		102	414 6	
103	414 7		104	414 9	
105	415 0		106	415 1	
107	415 2		108	415 3	

Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
10 9	415 4		11 0	415 5	
11 1	415 6		11 2	415 7	
11 3	415 8		11 4	415 9	
11 5	416 0		11 6	416 1	
11 7	416 2		11 8	416 3	
11 9	416 4		12 0	416 5	

Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
12 1	416 6		12 2	416 7	
12 3	416 8		12 4	416 9	
12 5	417 0		12 6	417 1	
12 7	417 2		12 8	417 3	
12 9	417 4		13 0	417 5	
13 1	417 6		13 2	417 7	

Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
13 3	418 8		13 4	418 9	
13 5	419 0		13 6	419 1	
13 7	419 2		13 8	419 3	
13 9	419 4		14 0	419 5	
14 1	419 6		14 2	419 7	
14 3	419 8		14 4	419 9	

Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
14 5	420 0		14 6	420 1	
14 7	420 2		14 8	420 3	
14 9	420 4		15 0	420 5	
15 1	420 6		15 2	420 7	
15 3	461 8		15 4	461 9	
15 5	462 0		15 6	462 1	

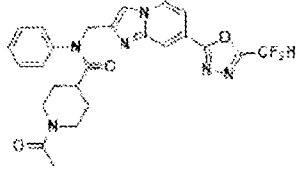
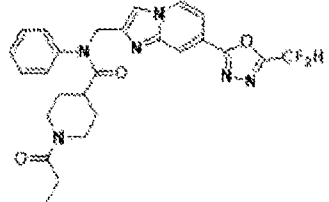
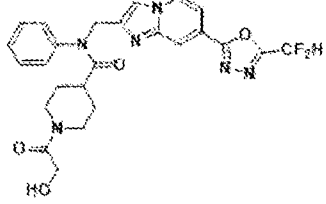
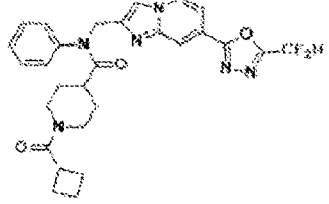
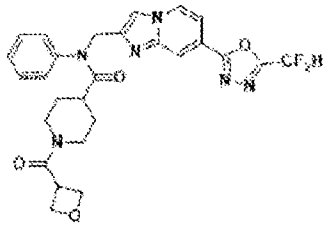
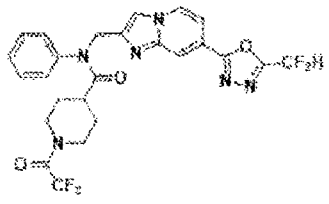
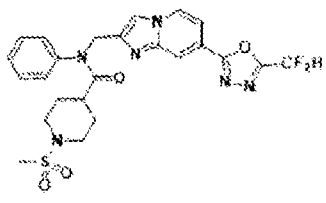
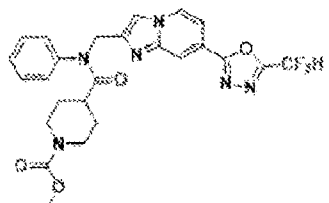
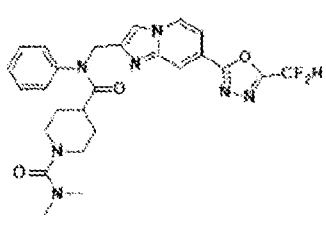
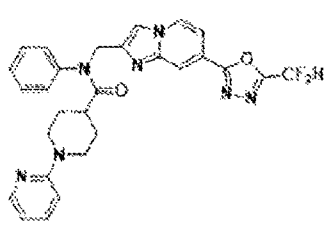
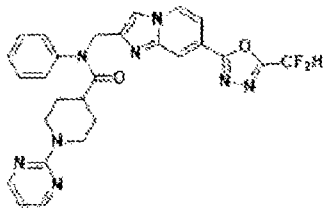
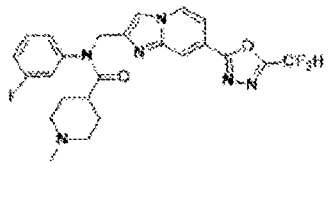
Ej	Com P	Estructura	Ej	Com P	Estructura
15 7	462 5		15 8	689 2	

Según una realización de la presente invención, los compuestos específicos representados por la Fórmula I Química de la presente invención pueden mostrarse en la Tabla 2 a continuación:

5

[Tabla 2]

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
33	378 2		34	378 3	
40	403 6		75	411 5	
76	411 6		77	411 7	
78	411 8		79	411 9	
80	412 0		81	412 1	

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
82	412 2		83	4123	
84	412 4		85	412 5	
86	412 6		87	412 7	
88	412 8		89	412 9	
90	413 0		91	413 1	
92	413 2		93	413 7	

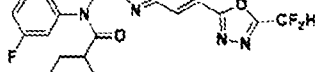
Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
94	413 8		95	413 9	
96	414 0		97	414 1	
98	414 2		99	414 3	
10 0	414 4		10 1	414 5	
10 2	414 6		10 3	414 7	
10 4	414 9		10 5	415 0	

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
10 6	415 1		10 7	415 2	
10 8	415 3		10 9	415 4	
11 0	415 5		11 1	415 6	
11 2	415 7		11 3	415 8	
11 4	415 9		11 5	416 0	
11 6	416 1		11 7	416 2	

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
11 8	416 3		11 9	416 4	
12 0	416 5		12 1	416 6	
12 2	416 7		12 3	416 8	
12 4	416 9		12 5	417 0	
12 6	417 1		12 7	417 2	
12 8	417 3		12 9	417 4	

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
13 0	417 5		13 1	417 6	
13 2	417 7		13 3	418 8	
13 4	418 9		13 5	419 0	
13 6	419 1		13 7	419 2	
13 8	419 3		13 9	419 4	
14 0	419 5		14 1	419 6	

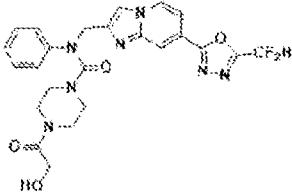
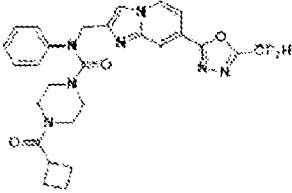
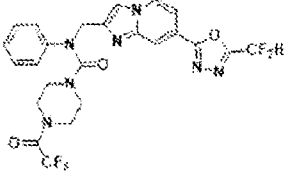
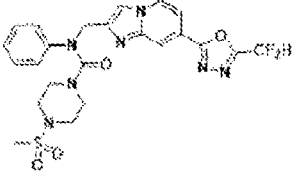
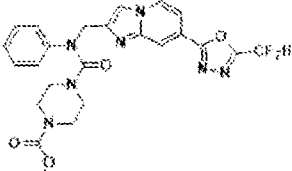
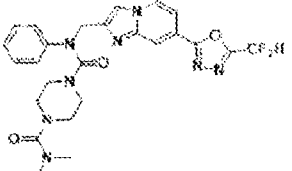
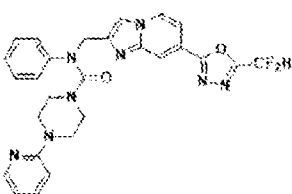
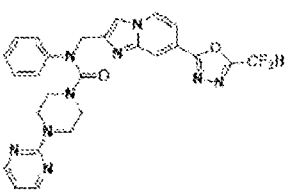
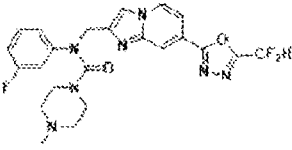
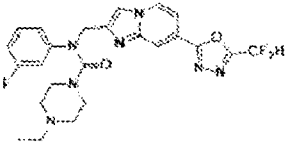
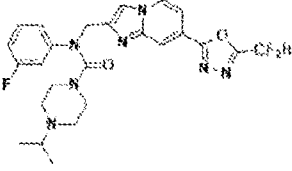
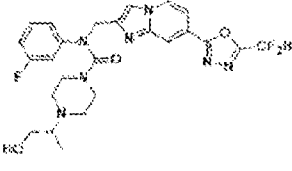
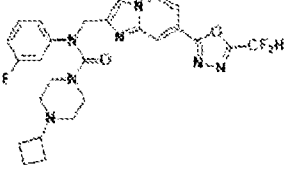
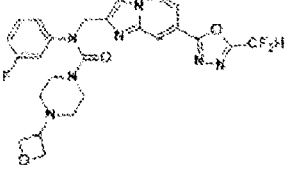
Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
14 2	419 7		14 3	419 8	
14 4	419 9		14 5	420 0	
14 6	420 1		14 7	420 2	
14 8	420 3		14 9	420 4	
15 0	420 5		15 1	420 6	
15 2	420 7		15 3	461 8	

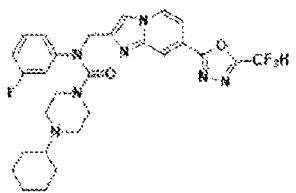
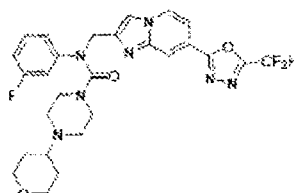
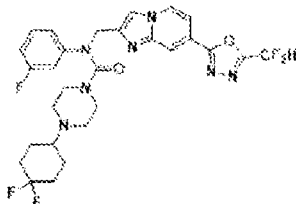
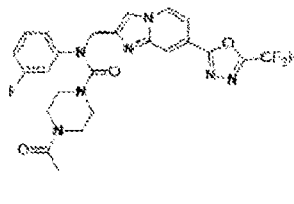
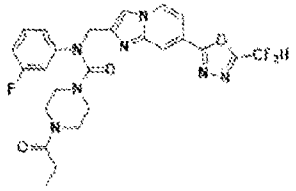
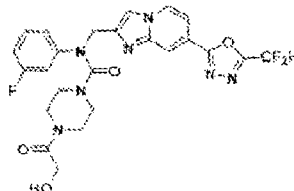
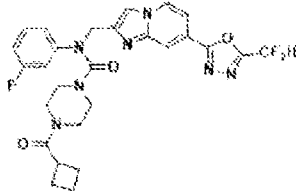
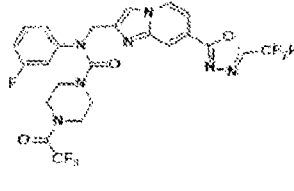
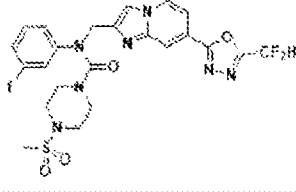
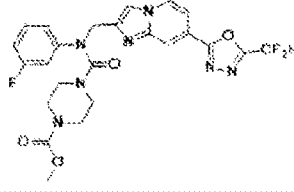
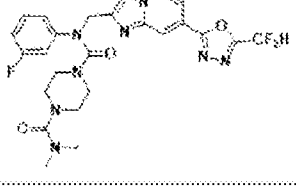
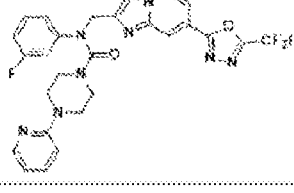
Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
15 4	461 9				

Según otra realización de la presente invención, los compuestos específicos representados por la Fórmula I Química de la presente invención pueden mostrarse en la Tabla 3 a continuación:

5 [Tabla 3]

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
35	378 4		36	378 5	
37	403 3		38	403 4	
39	403 5		41	403 7	
42	403 8		43	403 9	
44	404 0		45	404 1	

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
46	404 2		47	404 3	
48	404 4		49	404 5	
50	404 6		51	404 7	
52	404 8		53	404 9	
54	408 3		55	408 4	
56	408 5		57	408 6	
58	408 7		59	408 8	

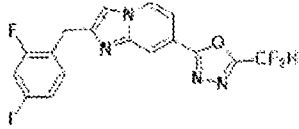
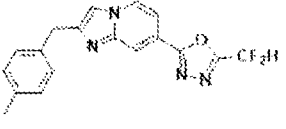
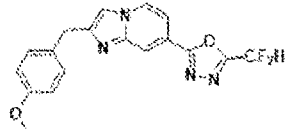
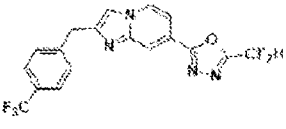
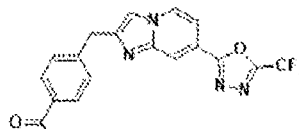
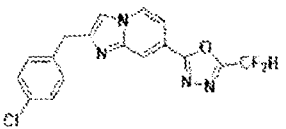
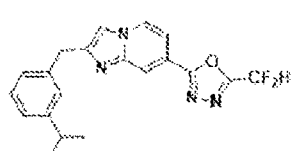
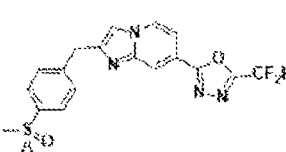
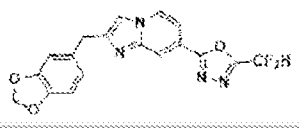
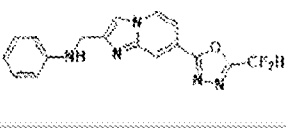
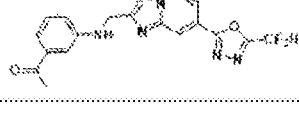
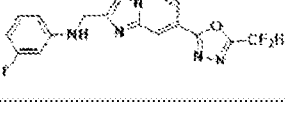
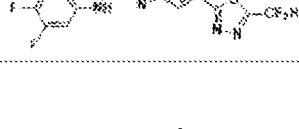
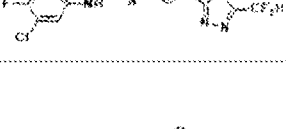
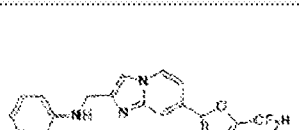
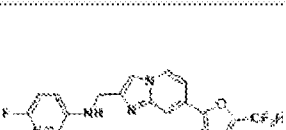
Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
60	408 9		61	409 0	
62	409 1		63	409 2	
64	409 3		65	409 4	
66	409 5		67	409 6	
68	409 7		69	409 8	
70	409 9		71	410 0	

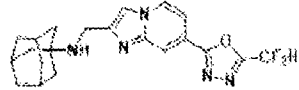
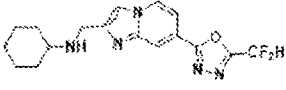
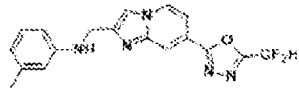
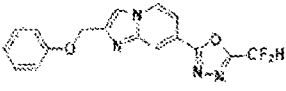
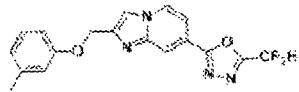
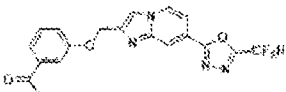
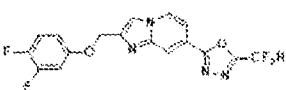
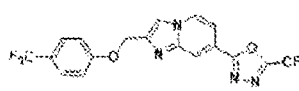
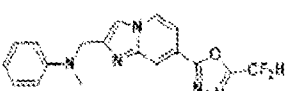
Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
72	410 1		73	410 2	
74	410 3		15 5	462 0	
15 6	462 1		15 7	462 5	
15 8	689 2				

Según todavía otra realización de la presente invención, los compuestos específicos representados por la Fórmula I Química de la presente invención pueden ser mostrados en Tabla 4 abajo:

5 [Tabla 4]

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
1	300 9		2	358 5	
3	358 6		4	358 7	

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
5	358 8		6	358 9	
7	359 0		8	359 1	
9	359 2		10	359 3	
11	359 4		12	359 5	
13	359 6		14	366 8	
15	366 9		16	367 0	
17	367 1		18	367 2	
19	367 3		20	367 4	
21	367 5		22	367 6	

Ej	Com p	Estructura	Ej	Com p	Estructura
23	367 7		24	367 8	
25	367 9		26	371 9	
27	372 0		28	372 1	
29	372 2		30	372 3	
31	372 4		32	372 5	

En la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal comúnmente utilizada en la industria farmacéutica, por ejemplo, puede incluir sales iónicas inorgánicas preparadas a partir de calcio, potasio, sodio y magnesio, y similares; sales de ácidos inorgánicos preparadas a partir de ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido perclórico y ácido sulfúrico, y similares; sales de ácidos orgánicos preparadas a partir de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandérico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vanílico, ácido hidroyódico y similares; sales de ácido sulfónico preparadas con ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico, y similares; sales de aminoácidos preparadas con glicina, arginina, lisina, y similares y sales de amina preparadas con trimetilamina, trietilamina, amoníaco, piridina, picolina y similares, pero los tipos de sales a los que se refiere la presente invención no están limitados por estas sales enumeradas anteriormente.

Las sales preferente en la presente invención incluyen clorhidrato, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, citrato, bromato, maleato o tartrato.

El compuesto representado por la Fórmula I Química de la presente invención puede contener uno o más carbonos asimétricos, pudiendo así existir como un racemato, una mezcla racémica, un solo enantiómero, una mezcla diastereomérica, y cada diastereómero. Estos isómeros pueden separarse utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, por partición, como por cromatografía en columna, HPLC, o similares, del compuesto representado por la Fórmula I Química. Alternativamente, los estereoisómeros de cada uno de los compuestos representados por la Fórmula I Química pueden sintetizarse estereoespecíficamente utilizando materiales de partida ópticamente puros y/o reactivos con disposición conocida.

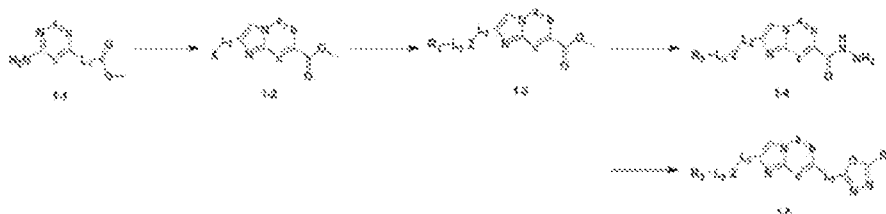
Método de preparación de un compuesto derivado del 1,3,4-oxadiazol

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método preferente para preparar el compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención

es el mismo que los Esquemas de Reacción 1 a 4 a continuación, que también incluye métodos de preparación modificados a un nivel obvio para los expertos en la materia.

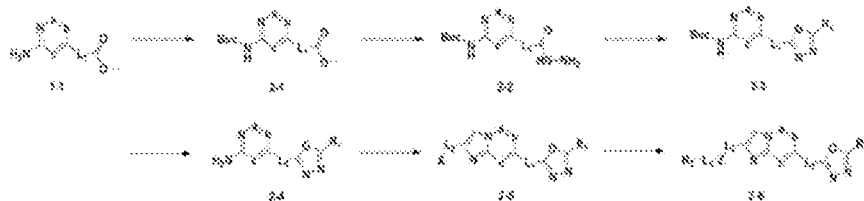
[Esquema 1 de reacción]



En el Esquema de Reacción 1, el Compuesto 1-1 se hace reaccionar con 1,3-dicloropropan-2-ona para sintetizar el Compuesto 1-2 bicíclico, seguido de sustitución con varios grupos funcionales para sintetizar el Compuesto 1-3, seguido de reacción con hidrazina para sintetizar el Compuesto 1-4 hidrazida. Por último, se lleva a cabo una reacción de ciclización con anhídrido difluoroacético para sintetizar el Compuesto 1-5 del título.

Un compuesto preparado mediante el esquema de reacción anterior es el compuesto 3009.

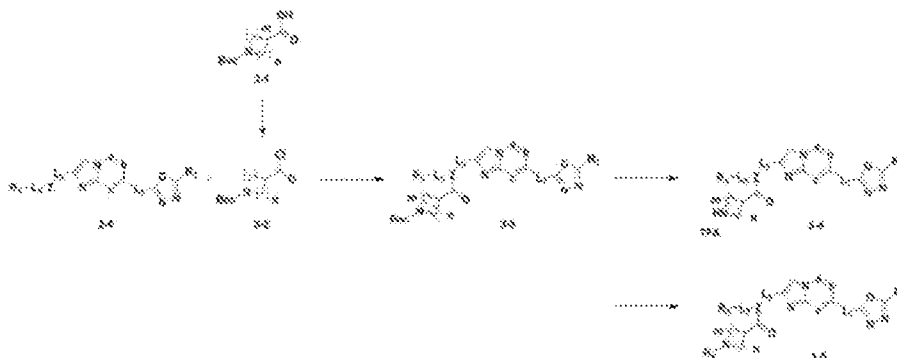
[Esquema 2 de reacción]



En el Esquema de Reacción 2, se sintetiza el Compuesto 2-1 en el que se introduce un grupo protector en el Compuesto 1-1, y luego se hace reaccionar con hidrazina para sintetizar la hidrazida Compuesto 2-2. Se lleva a cabo una reacción de ciclización con anhídrido acético sustituido con flúor para sintetizar el Compuesto 2-3, y después se elimina el grupo protector en condiciones ácidas para sintetizar el Compuesto 2-4. Al reaccionar con 1,3-dicloropropan-2-ona, se sintetiza el Compuesto bicíclico 2-5 y se hace reaccionar con varios grupos funcionales para sintetizar el Compuesto de título 2-6.

Los compuestos preparados por el Esquema de Reacción anterior son **Compuestos 3585, 3586, 3587, 3588, 3589, 3590, 3591, 3592, 3593, 3594, 3595, 3596, 3668, 3669, 3670, 3671, 3672, 3673, 3674, 3675, 3676, 3677, 3678, 3679, 3719, 3720, 3721, 3722, 3723, 3724, y 3725.**

[Esquema 3 de reacción]

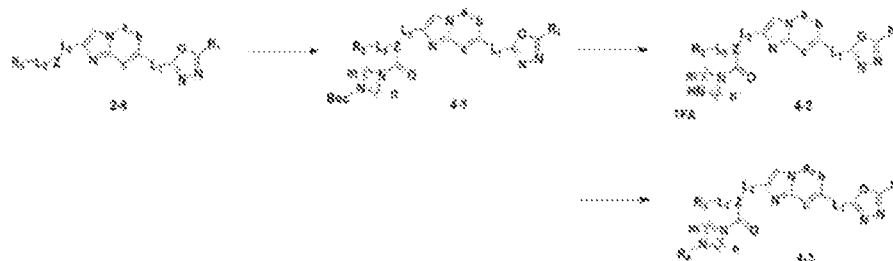


El Esquema de Reacción 3 muestra un método para sintetizar un compuesto que tiene una estructura amida, en el que el Compuesto 2-6 sintetizado en el Esquema de Reacción 2 se hace reaccionar con el Compuesto 3-2 que tiene un grupo funcional cloruro de acetilo bajo una condición básica, sintetizando así el Compuesto 3-3. El

Compuesto 3-4 del que se elimina el grupo protector en condiciones ácidas se sintetiza y se hace reaccionar con diversos grupos funcionales para sintetizar el compuesto 3-5 del título.

Los compuestos preparados por el Esquema de Reacción anterior son **Compuestos 3782, 3783, 4115, 4116, 4117, 4118, 4119, 4120, 4121, 4122, 4123, 4124, 4125, 4126, 4127, 4128, 4129, 4130, 4131, 4132, 4137, 4138, 4139, 4140, 4141, 4142, 4143, 4144, 4145, 4146, 4147, 4148, 4150, 4151, 4152, 4153, 4154, 4155, 4156, 4157, 4158, 4159, 4160, 4161, 4162, 4163, 4164, 4165, 4166, 4167, 4168, 4169, 4170, 4171, 4172, 4173, 4174, 4175, 4176, 4177, 4188, 4189, 4190, 4191, 4192, 4193, 4194, 4195, 4196, 4197, 4198, 4199, 4200, 4201, 4202, 4203, 4204, 4205, 4206, 4207, 4618 y 4619.**

[Esquema 4 de reacción]



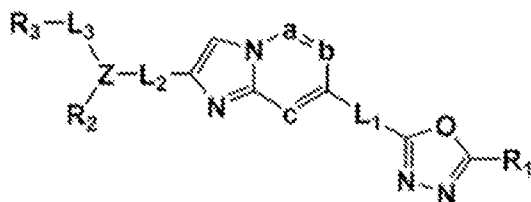
El Esquema de Reacción 4 muestra un método para sintetizar un compuesto que tiene una estructura de urea, en el que el Compuesto 2-6 sintetizado en el Esquema de Reacción 2 se hace reaccionar con trifosgeno y un compuesto de amina bajo una condición básica, sintetizando así el Compuesto 4-1. El Compuesto 4-2 del que se elimina el grupo protector en condiciones ácidas se sintetiza y se hace reaccionar con diversos grupos funcionales para sintetizar el compuesto 4-3 del título.

Los compuestos preparados por el Esquema de Reacción anterior son **Compuestos 3784, 3785, 4033, 4034, 4035, 4036, 4037, 4038, 4039, 4040, 4041, 4042, 4043, 4044, 4045, 4046, 4047, 4048, 4049, 4083, 4084, 4085, 4086, 4087, 4088, 4089, 4090, 4091, 4092, 4093, 4094, 4095, 4096, 4097, 4098, 4099, 4100, 4101, 4102, 4103, 4620, 4621, 4625 y 6892.**

Composición que comprende un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol, uso del mismo y método de tratamiento que lo utiliza

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades mediadas por histona 6 desacetilasa que contiene el compuesto representado por la Fórmula I Química a continuación, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo:

[Fórmula I Química]



La Fórmula I Química es la misma que la definida anteriormente.

La composición farmacéutica de la presente invención exhibe un efecto notable en la prevención o tratamiento de enfermedades mediadas por histona 6 desacetilasa mediante la inhibición selectiva de una histona 6 desacetilasa.

Las enfermedades mediadas por la histona 6 desacetilasa incluyen enfermedades infecciosas, como la enfermedad del prión; neoplasias, como tumores benignos (por ejemplo, síndrome mielodisplásico) o tumores malignos (por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de próstata, carcinoma de células epiteliales del tracto urinario, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer de estómago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer oral o glioma); enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas como la enfermedad

de Wilson, la amiloidosis o la diabetes; trastornos mentales y del comportamiento como la depresión o el síndrome de Rett; enfermedades neurológicas como la atrofia del sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Huntington, atrofia muscular espinal (SMA), ataxia cerebelosa espinal (SCA)), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), trastornos del movimiento (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), neuropatías (por ejemplo, neuropatía hereditaria (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth), neuropatía esporádica, neuropatía inflamatoria, neuropatía inducida por fármacos), neuropatía motora (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica (ALS)) o desmielinización del sistema nervioso central (por ejemplo, esclerosis múltiple (MS)); enfermedades de los ojos y anejos como la uveítis; enfermedades circulatorias como la fibrilación auricular, el ictus y similares; enfermedades respiratorias como el asma; enfermedades digestivas como la enfermedad hepática alcohólica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, la enfermedad intestinal ulcerosa, y similares; enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo como la psoriasis; enfermedades musculoesqueléticas y del tejido conectivo como la artritis reumatoide, la osteoartritis, el lupus eritematoso sistémico (SLE), y similares; o malformaciones congénitas, alteraciones y anomalías cromosómicas como la poliquistosis renal autosómica dominante, y también incluyen síntomas o enfermedades relacionados con funciones anormales de la histona desacetilasa.

La sal farmacéuticamente aceptable es la misma que la descrita anteriormente en la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la Fórmula I Química de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención puede incluir además uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para su administración, además del compuesto representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El portador farmacéuticamente aceptable puede utilizarse mezclando solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol y uno o más de estos ingredientes y, si es necesario, pueden añadirse otros aditivos convencionales como antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y similares. Además, las formulaciones inyectables como soluciones acuosas, suspensiones, emulsiones, y similares, píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos pueden formularse añadiendo diluyentes, dispersantes, tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. En consecuencia, la composición de la presente invención puede ser un parche, líquido, píldora, cápsula, gránulo, comprimido, supositorio o similar. Estas formulaciones pueden prepararse por un método convencional utilizado para la formulación en la técnica o por un método divulgado en Remington's Pharmaceutical Science (última edición), Mack Publishing Company, Easton PA, y formularse en varias formulaciones dependiendo de las respectivas enfermedades o ingredientes.

La composición de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o tópica) en función del método deseado, y el intervalo de dosificación varía en función del peso, la edad, el sexo, el estado de salud, la dieta, el tiempo de administración, el método de administración, la tasa de excreción y la gravedad de la enfermedad del paciente, y similares. La dosis diaria del compuesto representado por la Fórmula I Química de la presente invención puede ser de aproximadamente 1 a 1000 mg/kg, preferentemente de 5 a 100 mg/kg, y puede administrarse una vez al día o dividirse en varias veces al día.

La composición farmacéutica de la presente invención puede incluir además uno o más principios activos que presenten los mismos o similares efectos medicinales además del compuesto representado por la Fórmula I Química anterior, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga (no forma parte de la invención) un método para prevenir o tratar enfermedades mediadas por histona 6 desacetilasa que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" utilizado en la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto representado por la Fórmula I Química que es eficaz para prevenir o tratar las enfermedades mediadas por la histona 6 desacetilasa.

Además, también se divulga (no forma parte de la invención) un método para inhibir selectivamente HDAC6 administrando el compuesto representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero incluyendo seres humanos.

El método para prevenir o tratar las enfermedades mediadas por histona 6 desacetilasa de la presente divulgación (que no forma parte de la invención) también incluye administrar el compuesto representado por la Fórmula I Química para tratar la enfermedad en sí antes de la aparición del síntoma, pero también para inhibir o evitar el síntoma de la misma. En el tratamiento de la enfermedad, la dosis profiláctica o terapéutica de un principio activo específico variará en función de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección, y de la vía por la que se administre el principio activo. La dosis y la frecuencia de administración variarán en función de la edad, el peso y la respuesta de cada paciente. Un régimen de dosificación adecuado puede ser seleccionado fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica teniendo en cuenta estos factores. Además, el método para

prevenir o tratar enfermedades mediadas por la histona 6 desacetilasa puede incluir además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional útil para el tratamiento de la enfermedad junto con el compuesto representado por la Fórmula I Química, en el que el agente activo adicional puede exhibir efectos sinérgicos o auxiliares junto con el compuesto representado por la Fórmula I Química.

La presente invención también pretende proporcionar el uso del compuesto representado por la Fórmula I Química anterior, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar enfermedades mediadas por histona 6 desacetilasa. El compuesto representado por la Fórmula I Química anterior para preparar el medicamento puede mezclarse con adyuvantes, diluyentes, portadores y similares aceptables, y puede prepararse como una formulación compleja con otros agentes activos para tener un efecto sinérgico de los ingredientes activos.

Las materias mencionadas en los usos, composiciones y métodos de tratamiento de la presente invención se aplican igualmente siempre que sean incompatibles entre sí.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto representado por la Fórmula I Química anterior de la presente invención, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es capaz de inhibir selectivamente la histona 6 desacetilasa (HDAC6), teniendo así efectos preventivos o terapéuticos notablemente excelentes sobre las enfermedades mediadas por HDAC6.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle mediante Ejemplos y Ejemplos experimentales. Sin embargo, son sólo ejemplos de la presente invención, y el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

Preparación de los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol de la presente invención

Un método específico para preparar el compuesto representado por la Fórmula I Química es el siguiente.

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 3009, 2-(2-bencilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

[Paso 1] Síntesis de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo



El 2-aminoisonicotinato de metilo (1.000 g, 6.572 mmol) y la 1,3-dicloropropan-2-ona (1.085 g, 8.544 mmol) se disolvieron en etanol (5 ml)/1,2-dimetoxietano (6 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó aún más a 90°C durante 16 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.200 g, 13.5 %) como sólido beige.

[Paso 2] Síntesis de 2-bencilimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo



El 2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo (0.200 g, 0.890 mmol) preparado en el paso 1, el ácido fenilborónico (0.217 g, 1.781 mmol), el dicloruro de bis(trifenil)fosfina)paladio(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.062 g, 0.089 mmol), y el carbonato potásico (0.369 g, 2.671 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (8 ml)/agua (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 105°C durante 16 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y

después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.076 g, 32.1 %) como un sólido blanco.

5 **[Paso 3] Síntesis de 2-bencilimidazo[1,2-a]piridin-7-carbohidrazida**



El 2-bencilimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de metilo (0,075 g, 0,282 mmol) preparado en el paso 2 y el monohidrato de hidracina (0.068 ml, 1.408 mmol) se disolvieron en etanol (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0.074 g, 98.7%) como sólido blanco.

15 **[Paso 4] Síntesis del Compuesto 3009**



La 2-bencilimidazo[1,2-a]piridina-7-carbohidrazida (0.065 g, 0.244 mmol) preparada en el paso 3 y el imidazol (0.050 g, 0.732 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml), y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0.152 ml, 1.220 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 16 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 5 % a 60 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.030 g, 37.7 %) como un sólido rojo brillante.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 5H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 327,2 ($\text{M}^+ + 1$).

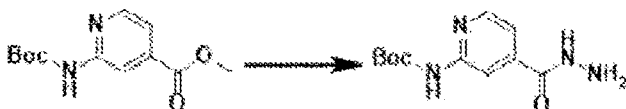
35 **Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 3585, 2-(difluorometil)-5-(2-(3-fluorobencil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol**

[Paso 1] Síntesis de 2-((tert-butoxicarbonil)amino)isonicotinato de metilo



El 2-aminoisonicotinato de metilo (20.000 g, 131.449 mmol) y el dicarbonato de di-tert-butilo (37.295 g, 170.884 mmol) se disolvieron en tert-butanol (800 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 60°C durante 16 horas, y después se bajó la temperatura a temperatura ambiente para terminar la reacción. El sólido precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó para obtener el compuesto del título (26.000 g, 78.4 %) como sólido blanco.

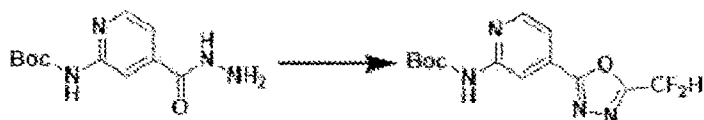
[Paso 2] Síntesis de (4-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo



El 2-((tert-butoxicarbonil)amino)isonicotinato de metilo (26.000 g, 103.064 mmol) preparado en el paso 1 y el monohidrato de hidracina (100.182 ml, 2.061 mol) se disolvieron en metanol (800 ml) a temperatura ambiente. La

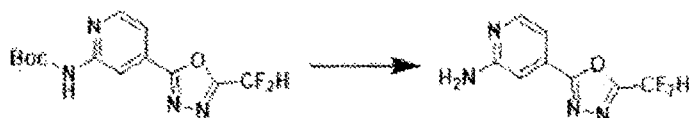
solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió metanol (500 ml) al producto obtenido, seguido de filtración a través de un filtro de plástico para obtener una capa orgánica, y la capa orgánica obtenida se concentró para obtener el compuesto del título (25.000 g, 96.2 %) como sólido blanco.

5 **[Paso 3] Síntesis de 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo**



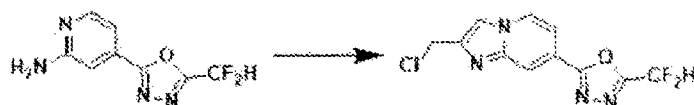
10 El 4-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (20.000 g, 79.280 mmol) preparado en el paso 2 y la trietilamina (55.250 ml, 396.401 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (600 ml), y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (49.281 ml, 396.401 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 16 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la mezcla de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se vertió acetato de etilo (40 ml) y hexano (200 ml) en el concentrado, se suspendió, y se filtró para obtener un sólido, y el sólido obtenido se lavó con hexano y se secó para obtener el compuesto del título (11.500 g, 46.5 %) como un sólido blanco.

20 **[Paso 4] Síntesis de 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina**



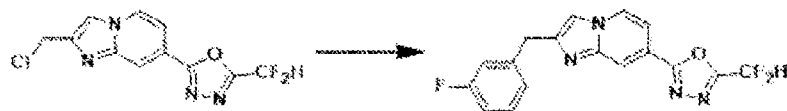
25 El 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (11.500 g, 36.826 mmol) preparado en el paso 3 se disolvió en diclorometano (300 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (28.199 ml, 368.259 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (150 ml) en el concentrado y se suspendió, seguido de filtración para obtener un sólido. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (7.500 g, 96.0%) como sólido blanco.

30 **[Paso 5] Síntesis de 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol**



35 La 4-(5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina (7.500 g, 35.351 mmol) preparada en el paso 4, la 1,3-dicloropropan-2-ona (6.732 g, 53.026 mmol), y el carbonato de hidrógeno sódico (14.848 g, 176.753 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (250 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas y después se bajó la temperatura a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar sólidos, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 80 g; acetato de etilo/hexano = 10% a 90%) y se concentró para obtener el compuesto del título (7.000 g, 69.6%) como un sólido de color beige.

40 **[Paso 6] Síntesis del Compuesto 3585**



45 El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5, el ácido (3-fluorofenil)borónico (0.049 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado

se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.023 g, 38.0 %) como un sólido rosa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27-8,19 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (td, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,00-6,70 (m, 3H), 4,13 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 345,9 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 3586, 2-(difluorometil)-5-(2-(4-fluorobencil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol



El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, ácido (4-fluorofenil)borónico (0.049 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.030 g, 49.6 %) como un sólido rosa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37-8,29 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,10-6,81 (m, 3H), 4,20 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 346,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 3587, 2-(2-(3,4-difluorobencil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido (3,4-difluorofenil)borónico (0.055 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.033 g, 51.9 %) como un sólido rosa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38-8,29 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,21-6,81 (m, 4H), 4,19 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 364,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 3588, 2-(2-(2,4-difluorobencil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido (2,4-difluorofenil)borónico (0.055 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.031 g, 48.7 %) como un sólido rosa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37-8,29 (m, 1H), 8,20 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (td, $J = 8,7, 8,3, 6,4$ Hz, 1H), 7,11-6,80 (m, 3H), 4,22 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 364,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 3589, 2-(difluorometil)-5-(2-(4-metilbencil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol

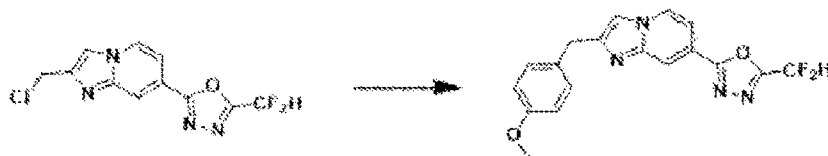


El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido p-tolilborónico (0.048 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.028 g, 46.8 %) como un sólido rosa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39-8,28 (m, 1H), 8,15 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,37 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 341,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 3590, 2-(difluorometil)-5-(2-(4-metilbencil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol



El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido (4-metoxifenil)borónico (0.053 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, el concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.015 g, 24.0 %) como un sólido rosa.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29-8,16 (m, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 4,3 Hz, 3H), 7,00-6,71 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 356,9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 3591, 2-(difluorometil)-5-(2-(4-trifluorometil)bencilo)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol

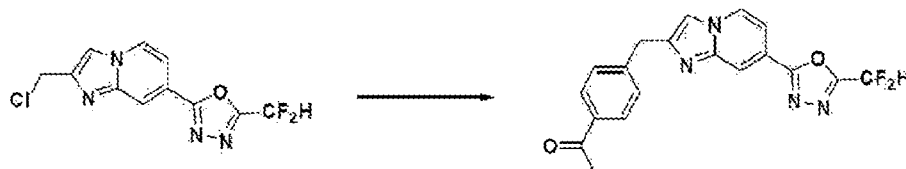


El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (0.067 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, el concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.029 g, 41.9 %) como un sólido rosa.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40-8,27 (m, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 394,7 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 9: Síntesis del Compuesto 3592, 1-(4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)fenil)etan-1-ona



El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido (4-acetilfenil)borónico (0.058 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, el concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.021 g, 32.5 %) como un sólido rosa.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35-8,30 (m, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,70 (ddd, *J* = 12,0, 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,62 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 369,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto 3593, 2-(2-(4-clorobencilo)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



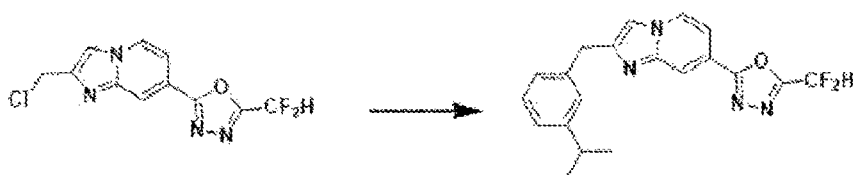
El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido (4-fluorofenil)borónico (0.055 g, 0.351 mmol), el dicloruro de

bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, el concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 18.9 %) como un sólido rosa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,39 (c, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 362,9 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto 3594, 2-(difluorometil)-5-(2-(3-isopropilbencil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol

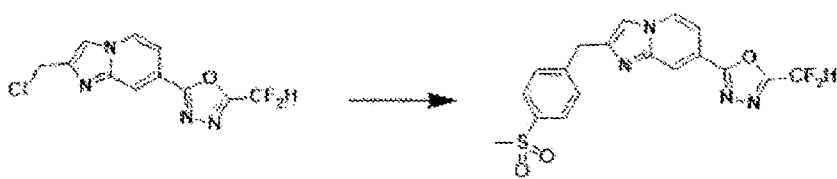


El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido (3-isopropilfenil)borónico (0.058 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, el concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.032 g, 49.5 %) como un sólido rosa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 8,17 (dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,92 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 370,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 3595, 2-(difluorometil)-5-(2-(4-(metilsulfonil)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol



El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido (4-(metilsulfonil)fenil)borónico (0.070 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, el concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.033 g, 46.5 %) como un sólido rosa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,56 (td, $J = 6,6, 1,8$ Hz, 3H), 7,49 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,06 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 405,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto 3596, 2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

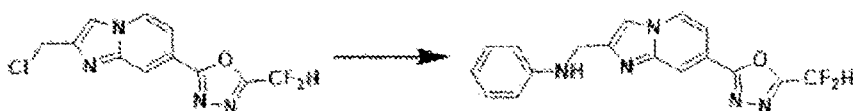


El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (0.058 g, 0.351 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.012 g, 0.018 mmol), y el carbonato potásico (0.073 g, 0.527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, el concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.041 g, 63.0 %) como un sólido rosa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10-6,77 (m, 4H), 5,96 (s, 2H), 4,15 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 372,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 3668, N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)anilina.

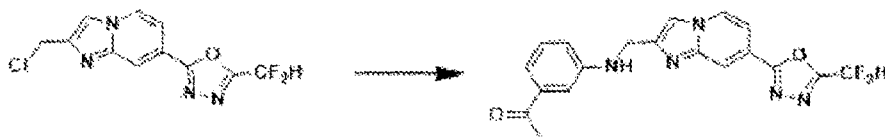


El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la anilina (0.024 ml, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.050 g, 83.4 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 6,80-6,70 (m, 3H), 4,62 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 342,9 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto 3669, 1-(3-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)fenil)etan-1-ona

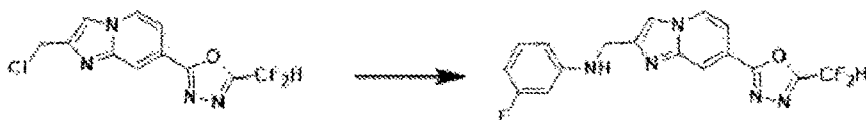


El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en la etapa 5 del Ejemplo 2, la *m*-toluidina (0.036 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.040 g, 59.4 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38-8,29 (m, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,11-6,82 (m, 2H), 4,68-4,64 (m, 2H), 2,59 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 385,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 3670, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-3-fluoroanilina.

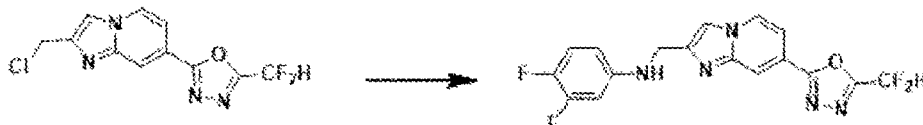


El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la 3-fluoroanilina (0.036 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.040 g, 59.4 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,18-6,76 (m, 2H), 6,54-6,32 (m, 3H), 4,59 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 360,9 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 3671, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-3,4-difluoroanilina.

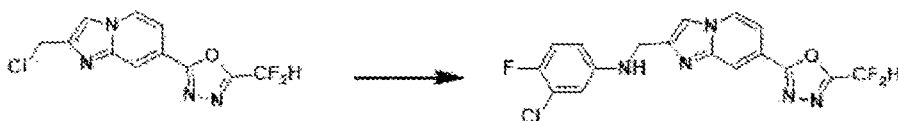


El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la 3,4-difluoroanilina (0.029 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 38.0 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,11-6,80 (m, 2H), 6,52 (ddd, $J = 12,5, 6,6, 2,9$ Hz, 1H), 6,42 (ddd, $J = 8,9, 3,2, 1,6$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 378,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 3672, 3-cloro-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-fluoroanilina



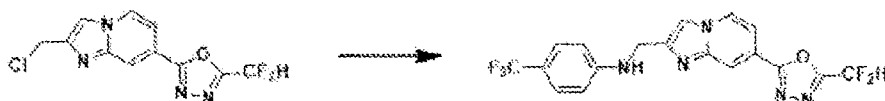
El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la 3-cloro-4-fluoroanilina (0.038 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través

de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.041 g, 59.3 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,10-6,80 (m, 2H), 6,73 (dd, $J = 6,0, 2,9$ Hz, 1H), 6,57 (ddd, $J = 8,9, 3,8, 2,9$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 396,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto 3673, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)anilina.

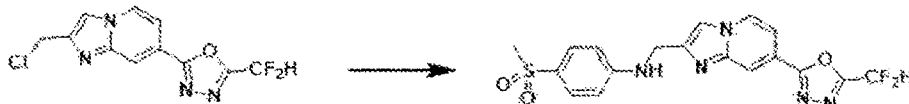


El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la 4-(trifluorometil)anilina (0.042 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.029 g, 40.3 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (dt, $J = 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 6,97 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,66 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 411,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 20: Síntesis del Compuesto 3674, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-(metilsulfonil)anilina.



El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la 4-(metilsulfonil)anilina (0.045 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.034 g, 46.2 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 6,79-6,71 (m, 2H), 4,66 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 420,3 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 21: Síntesis del Compuesto 3675, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)piridin-3-amina.

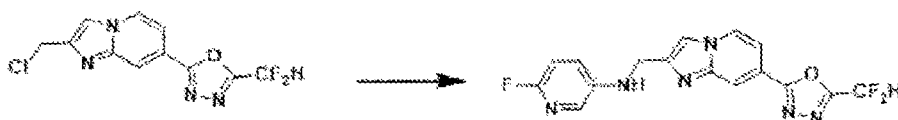


El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la piridin-3-amina (0.025 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.037 g, 61.5 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,17-6,82 (m, 3H), 4,62 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 343,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 22: Síntesis del Compuesto 3676, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-6-fluoropiridin-3-amina.



El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la 6-fluoropiridin-3-amina (0.030 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.033 g, 52.1 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (dt, $J = 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,66 (dd, $J = 3,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,16 (ddd, $J = 8,8, 6,7, 3,1$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 8,7, 3,4, 0,6$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 362,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 23: Síntesis del Compuesto 3677, (3s,5s,7s)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)adamantano-1-amina

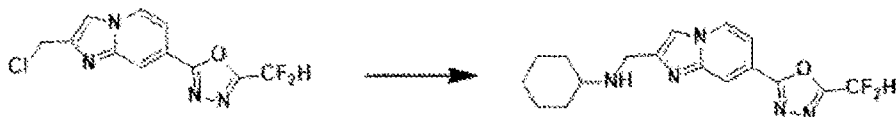


El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la (3s,5s,7s)-adamantano-1-amina (0.040 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se añadieron a *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 25 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.023 g, 32.8 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (p, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,18-2,09 (m, 3H), 1,84 (d, $J = 2,9$ Hz, 6H), 1,70 (c, $J = 12,8$ Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 399,8 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 24: Síntesis del Compuesto 3678, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)ciclohexanamina.

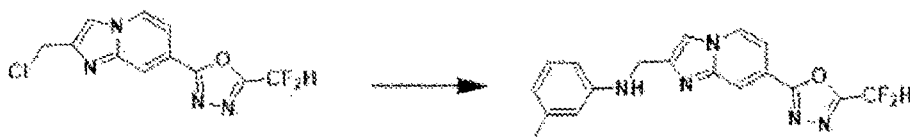


El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la ciclohexanamina (0.026 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 25 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 39.3 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,61 (tt, $J = 10,0, 3,7$ Hz, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,01 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,39-1,13 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 347,7 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 25: Síntesis del Compuesto 3679, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-3-metilánilina.



El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la *m*-toluidina (0.028 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.032 g, 51.3 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (p, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,14-6,77 (m, 2H), 6,63-6,50 (m, 3H), 4,60 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 356,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 26: Síntesis del Compuesto 3719, 2-(difluorometil)-5-(2-(fenoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol



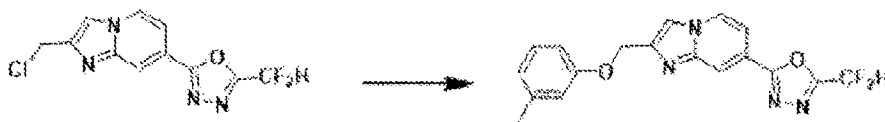
El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.040 g, 0.141 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el fenol (0.019 ml, 0.211 mmol) y el carbonato potásico (0.039 g, 0.281 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura

durante 2 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.032 g, 66.5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,12-6,81 (m, 4H), 5,39-5,35 (m, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 342,7 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 27: Síntesis del Compuesto 3720, 2-(difluorometil)-5-(2-((*m*-toliloxi)metil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol

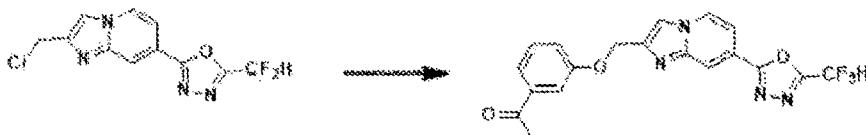


El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.040 g, 0.141 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el *m*-cresol (0.023 g, 0.211 mmol), y el carbonato potásico (0.039 g, 0.281 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.037 g, 73.9 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,12-6,78 (m, 4H), 5,36 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 356,7 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 28: Síntesis del Compuesto 3721, 1-(3-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metoxi)fenil)etan-1-ona



El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.040 g, 0.141 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la 1-(3-hidroxifenil)etan-1-ona (0.029 g, 0.211 mmol), y el carbonato potásico (0.039 g, 0.281 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.010 g, 18.5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,05-6,74 (m, 3H), 5,33 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 384,8 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 29: Síntesis del Compuesto 3722, 2-(difluorometil)-5-(2-((3-fluorofenoxi)metil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol

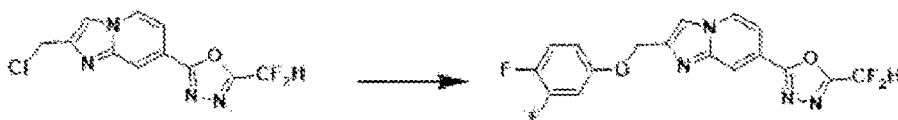


El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.040 g, 0.141 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el 3-fluorofenol (0.024 g, 0.211 mmol), y el carbonato potásico (0.039 g, 0.281 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.036 g, 71.1 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,11-6,68 (m, 4H), 5,35 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 360,7 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 30: Síntesis del Compuesto 3723, 2-(difluorometil)-5-(2-((3,4-difluorofenoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol

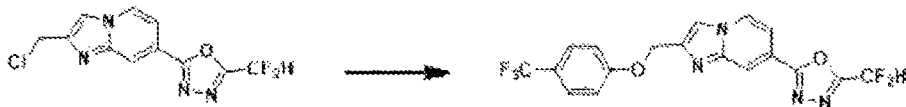


El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.040 g, 0.141 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, el 3,4-difluorofenol (0.027 g, 0.211 mmol), y el carbonato potásico (0.039 g, 0.281 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.032 g, 60.2 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,15-6,73 (m, 4H), 5,30 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 378,7 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 31: Síntesis del Compuesto 3724, 2-(difluorometil)-5-(2-((4-(trifluorometil)fenoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,3,4-oxadiazol



El 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.040 g, 0.141 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, 4-(trifluorometil)fenol (0.034 g, 0.211 mmol), y el carbonato potásico (0.039 g, 0.281 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.051 g, 88.5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,28 (m, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 10,9, 8,1, 1,3 Hz, 3H), 7,08-6,71 (m, 3H), 5,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 410,7 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 32: Síntesis del Compuesto 3725, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-metilanilina



El 2-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.050 g, 0.176 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 2, la *N*-metilanilina (0.028 g, 0.263 mmol), el carbonato potásico (0.036 g, 0.263 mmol), y el yoduro potásico (0.015 g, 0.088 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; hexano/acetato de etilo = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.051 g, 81.7 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (dt, $J = 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,10-6,75 (m, 4H), 4,80 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 3,16 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 355,7 ($M^+ + 1$).

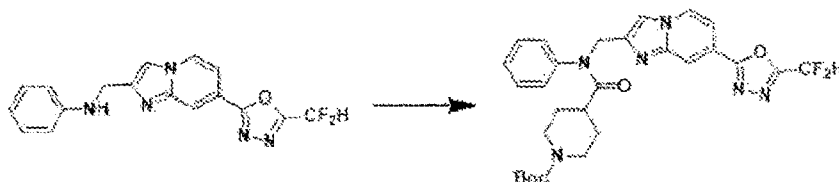
Ejemplo 33: Síntesis del Compuesto 3782, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-metil-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

[Paso 1] Síntesis de 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



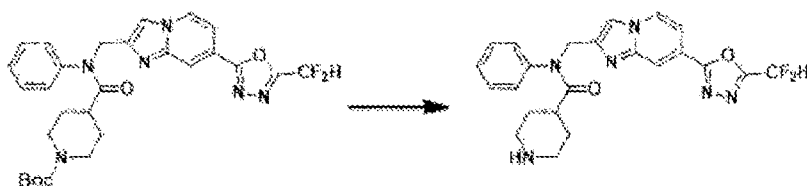
El ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (0,200 g, 0,872 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), y el cloruro de oxalilo (solución 2.00 M, 0,567 ml, 1.134 mmol) y la *N,N*-dimetilformamida (0.007 ml, 0.087 mmol) se añadieron a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (0.216 g, 100,0 %) como sólido amarillo sin purificación adicional.

[Paso 2] Síntesis de 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



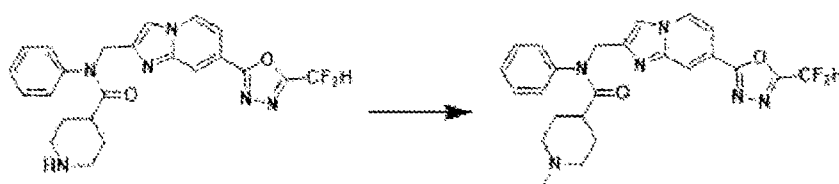
A una solución en la que *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)anilina (0.200 g, 0.586 mmol) preparada en el Ejemplo 14 se disolvió en diclorometano (20 ml) a 0°C, se añadieron 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.189 g, 0.762 mmol) preparado en el paso 1 y trietilamina (0.245 ml, 1.758 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.200 g, 61.8 %) como un sólido amarillo.

[Paso 3] Síntesis de *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida



El 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.120 g, 0.217 mmol) preparado en el paso 2 y el ácido trifluoroacético (0.333 ml, 4.343 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (0.098 g, 99.7 %) en forma de gel marrón sin purificación adicional.

[Paso 4] Síntesis del Compuesto 3782

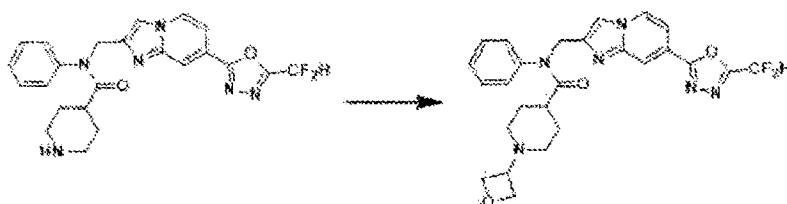


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.050 g, 0.111 mmol) preparada en el paso 3, el formaldehído (0.007 g, 0.221 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.111 mmol), y el triacetoxiborohidruro de sodio (0.070 g, 0.332 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.038 g, 73.7 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 1,93 (c, *J* = 11,6, 11,0 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 468,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 34: Síntesis del Compuesto 3783, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida



La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.050 g, 0.111 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, la oxetan-3-ona (0.016 g, 0.221 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.111 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.070 g, 0.332 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.042 g, 74.7 %) como un sólido blanco.

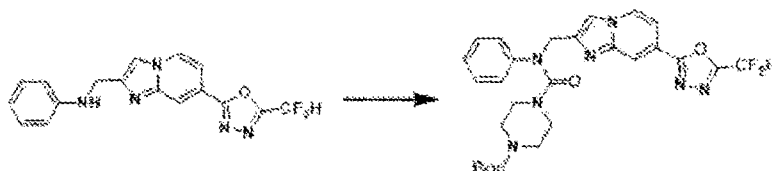
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (dt, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H),

4,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,38 (s, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,25 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,92 (c, $J = 11,8, 11,2$ Hz, 2H), 1,67 (s, 4H);

LRMS (ES) m/z 508,9 ($M^+ + 1$).

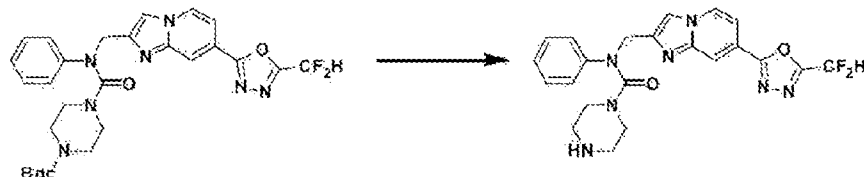
Ejemplo 35: Síntesis del Compuesto 3784, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-metil-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida

[Paso 1] Síntesis de 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



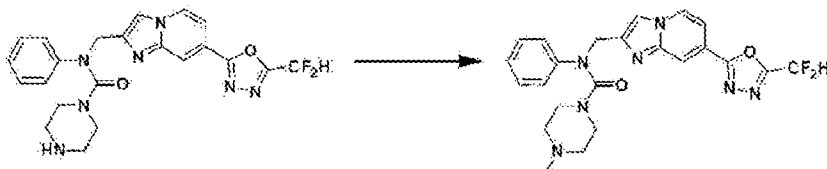
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)anilina (0.200 g, 0.586 mmol) preparada en el Ejemplo 14, el trifosgeno (0.174 g, 0.586 mmol), y la *N,N*-diisopropiletilamina (0.510 ml, 2.930 mmol) se disolvieron en diclorometano (15 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.142 g, 0.762 mmol) y se siguió agitando a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 5 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.160 g, 49.3 %) como un sólido blanco.

[Paso 2] Síntesis de *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida



El 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.100 g, 0.181 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en diclorometano (15 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0.277 ml, 3.613 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró con un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa. Tras la concentración a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (0.099 g, 96.6 %) como sólido tipo espuma sin purificación adicional.

[Paso 3] Síntesis del Compuesto 3784

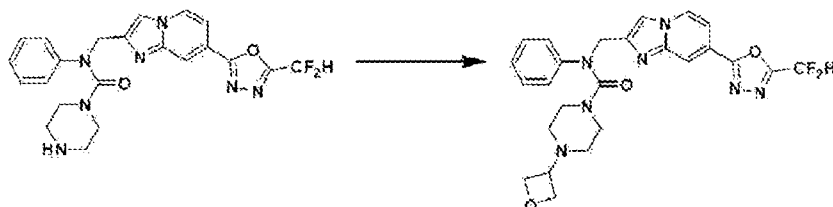


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida (0.050 g, 0.110 mmol) preparada en el paso 2, el paraformaldehído (0.007 g, 0.221 mmol), y el ácido acético (0.006 ml, 0.110 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.070 g, 0.331 mmol) y se siguió agitando a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.030 g, 58.2 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,29 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 468,3 (M⁺ + 1).

Ejemplo 36: Síntesis del Compuesto 3785, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida

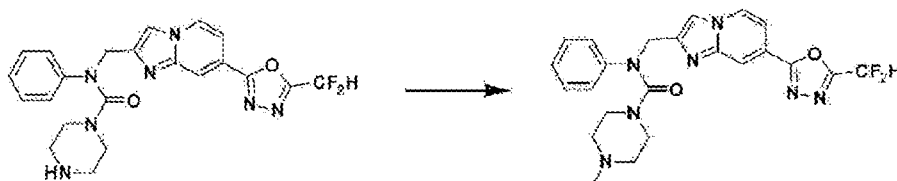


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.050 g, 0.110 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, la oxetan-3-ona (0.014 ml, 0.221 mmol), y el ácido acético (0.006 ml, 0.110 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.070 g, 0.331 mmol) y se siguió agitando a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.028 g, 49.8 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 2,17 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 510,1 (M⁺ + 1).

Ejemplo 37: Síntesis del Compuesto 4033, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-etil-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida

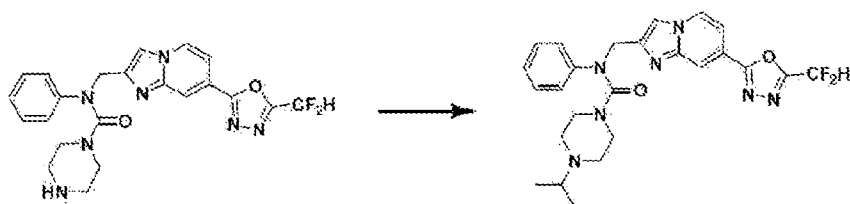


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el acetaldehído (0.019 g, 0.441 mmol), el ácido acético (0.013 ml, 0.221 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.140 g, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.027 g, 25.4 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,13 (m, 6H), 5,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,32-3,27 (m, 4H), 2,38 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 482,2 (M⁺ + 1).

Ejemplo 38: Síntesis del Compuesto 4034, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-isopropil-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida.

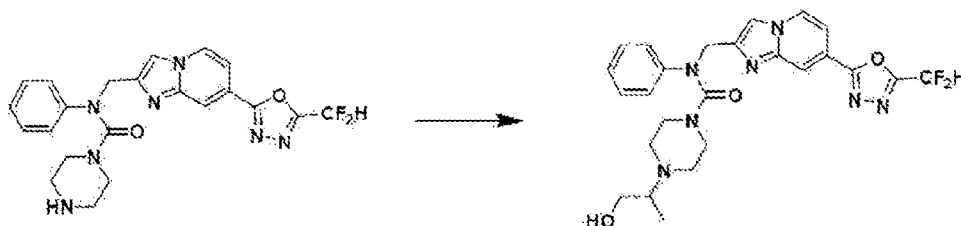


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.050 g, 0.110 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, la propan-2-ona (0.013 g, 0.221 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.110 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.070 g, 0.331 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.030 g, 54.9 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dt, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39-7,02 (m, 6H), 5,02 (s, 2H), 3,30 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,65 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,40 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 496,5 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 39: Síntesis del Compuesto 4035, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-4-(1-hidroxipropán-2-il)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida

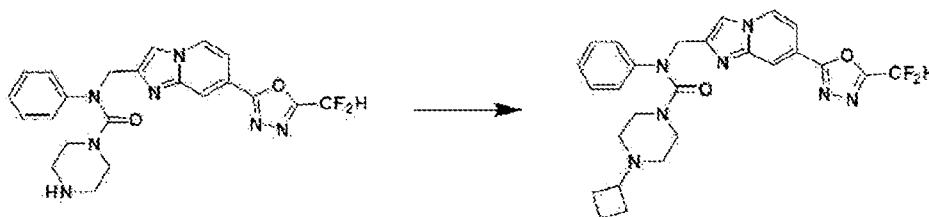


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, la 1-hidroxipropán-2-ona (0.033 g, 0.441 mmol), el ácido acético (0.013 ml, 0.221 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.140 g, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.011 g, 9.8 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31-8,27 (m, 1H), 8,20 (dt, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,51 (tt, *J* = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,20-7,09 (m, 1H), 7,09-6,80 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,33 (d, *J* = 23,0 Hz, 4H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,12 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,28 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 512,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 40: Síntesis del Compuesto 4036, 4-ciclobutil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida



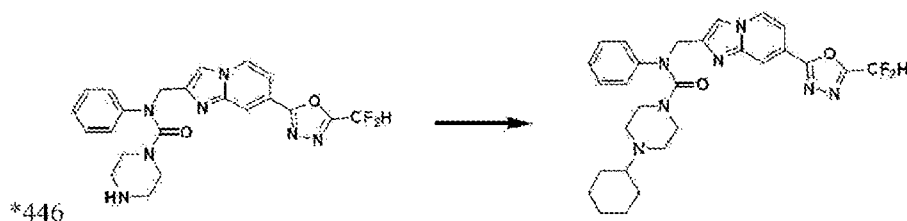
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, la ciclobutanona (0.031 g, 0.441 mmol), el ácido

acético (0.013 ml, 0.221 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.140 g, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.028 g, 25.0 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (p, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,40-7,14 (m, 6H), 5,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,29 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,18 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,70 (ddt, *J* = 12,8, 10,0, 5,7 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 508,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 41: Síntesis del Compuesto 4037, 4-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida

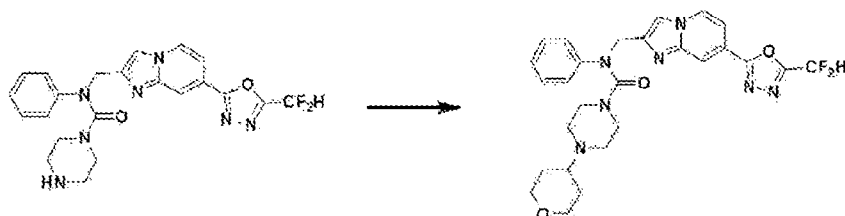


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, la ciclohexanona (0.043 g, 0.441 mmol), el ácido acético (0.013 ml, 0.221 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.140 g, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,031 g, 26,2 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,41-7,09 (m, 6H), 5,04-5,01 (m, 2H), 3,29 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,43 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,23 (tt, *J* = 11,9, 3,6 Hz, 1H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,63 (dt, *J* = 12,6, 3,3 Hz, 1H), 1,24 (qt, *J* = 12,9, 3,2 Hz, 2H), 1,19-1,07 (m, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 536,2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 42: Síntesis del Compuesto 4038, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-carboxamida

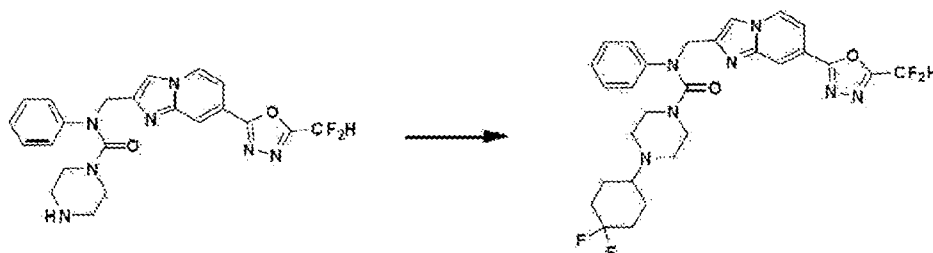


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el tetrahydro-4H-piran-4-ona (0.044 g, 0.441 mmol), el ácido acético (0.013 ml, 0.221 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.140 g, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,016 g, 13,5 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 7,29-7,05 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,97 (dd, *J* = 11,3, 4,4 Hz, 2H), 3,36 (td, *J* = 12,0, 1,9 Hz, 2H), 3,31-3,28 (m, 4H), 2,43 (t, *J* = 5,1 Hz, 5H), 1,75 (ddd, *J* = 12,4, 4,3, 2,1 Hz, 2H), 1,47 (qd, *J* = 12,2, 4,5 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 538,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 43: Síntesis del Compuesto 4039, 4-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida



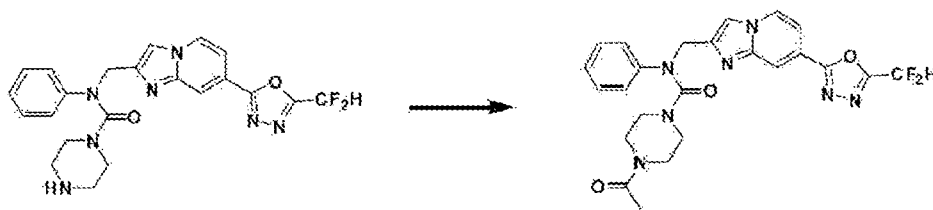
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.059 g, 0.441 mmol), el ácido acético (0.013 ml, 0.221 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.140 g, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,034 g, 27,0 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,47 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,25-7,00 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,30-3,26 (m, 4H), 2,47-2,27 (m, 5H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,81 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,72 (dddd, *J* = 30,7, 17,4, 13,1, 4,2 Hz, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 572,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 44: Síntesis del Compuesto 4040, 4-acetil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida

*461

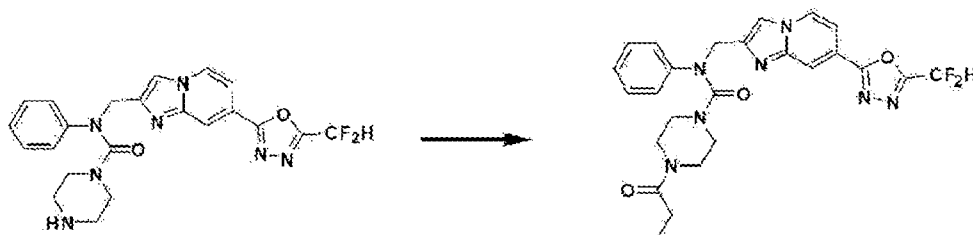


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el cloruro de acetilo (0.031 ml, 0.441 mmol), y la trietilamina (0.092 ml, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.018 g, 16.5 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,43 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,30 (s, 4H), 3,23 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 496,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 45: Síntesis del compuesto 4041, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-4-propionilpiperazina-1-carboxamida.

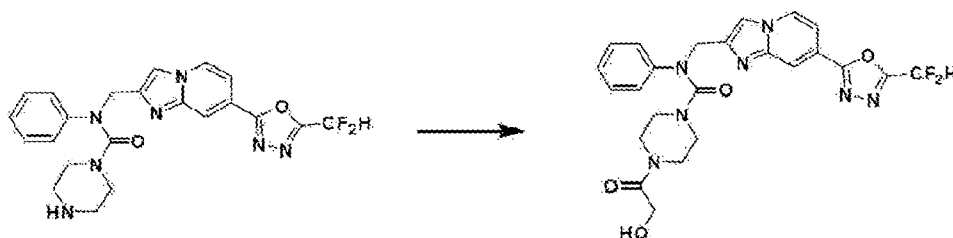


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el cloruro de propionilo (0.041 g, 0.441 mmol), y la trietilamina (0.092 ml, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 12.5 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,58 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,20 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,40-7,14 (m, 6H), 5,06-5,03 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 4H), 3,32-3,24 (m, 4H), 2,35 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 510,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 46: Síntesis del Compuesto 4042, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-(2-hidroxiacetil)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida

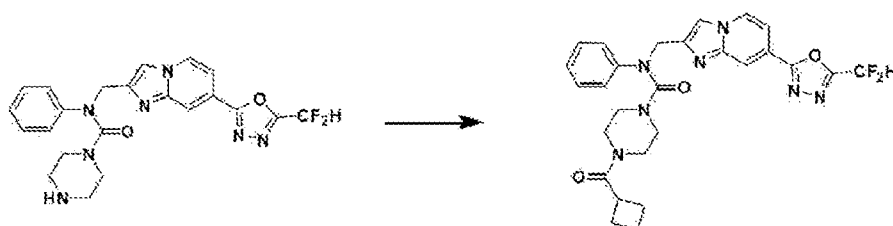


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el cloruro de 2-hidroxiacético (0.042 g, 0.441 mmol), y la trietilamina (0.092 ml, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.029 g, 25.7 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,50 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,29 (d, *J* = 9,9 Hz, 4H), 3,10 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 513,2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 47: Síntesis del Compuesto 4043, 4-(ciclobutanocarbonil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida

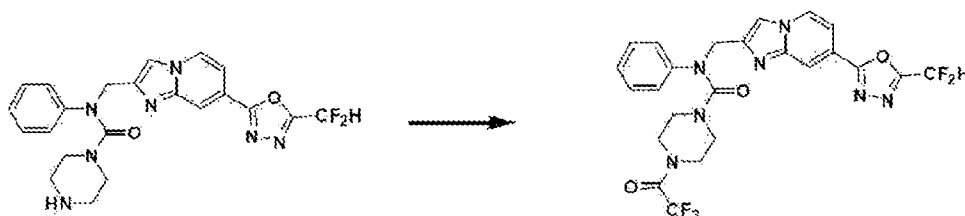


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.052 g, 0.441 mmol), y la trietilamina (0.092 ml, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.030 g, 25.4 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,14 (m, 6H), 5,06-5,03 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 6H), 2,28-2,17 (m, 3H), 2,14 (dddd, *J* = 12,2, 11,0, 8,8, 3,7, 1,8 Hz, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 537,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 48: Síntesis del compuesto 4044, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-carboxamida

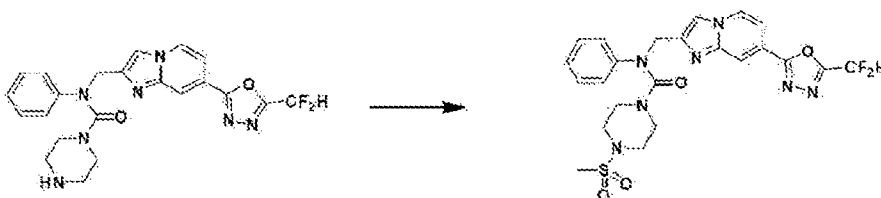


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida (0.050 g, 0.110 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, la 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentano-2,4-diona (0.046 g, 0.221 mmol), y la trietilamina (0.046 ml, 0.331 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.041 g, 67.7 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,09 (m, 6H), 5,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,51 (c, *J* = 5,3 Hz, 4H), 3,36 (dd, *J* = 6,7, 4,4 Hz, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 550,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 49: Síntesis del Compuesto 4045, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-(metilsulfonil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida

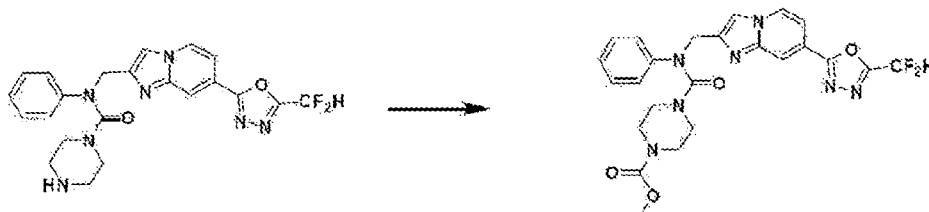


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.050 g, 0.110 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el cloruro de metanosulfonilo (0.017 ml, 0.221 mmol), y la trietilamina (0.046 ml, 0.331 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 20.5 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,22 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,45-7,06 (m, 6H), 5,04 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H), 3,39-3,35 (m, 4H), 3,07-3,02 (m, 4H), 2,80 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 532,4 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 50: Síntesis del Compuesto 4046, 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de metilo

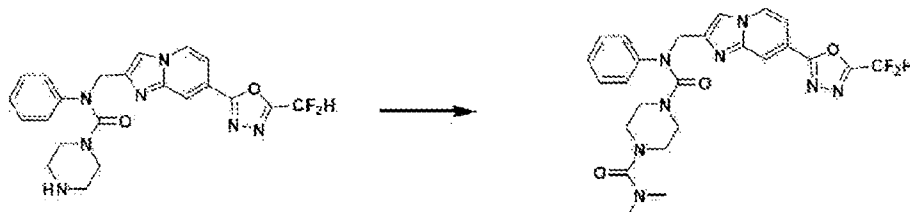


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el cloridato de metilo carbono (0.042 g, 0.441 mmol), y la trietilamina (0.092 ml, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.034 g, 30.1 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,21 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,44-7,11 (m, 6H), 5,04 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,29 (d, $J = 5,9$ Hz, 4H), 3,26 (dd, $J = 7,0, 3,5$ Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 511,8 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 51: Síntesis del Compuesto 4047, *N*1-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*4,*N*4-dimetil-*N*1-fenilpiperazina-1,4-dicarboxamida

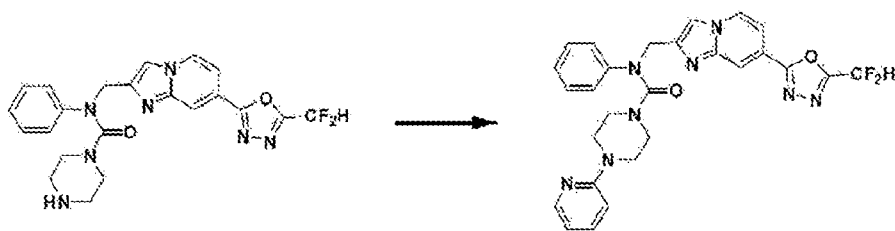


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el cloruro dimetilcarbámico (0.047 g, 0.441 mmol), y la trietilamina (0.092 ml, 0.662 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.028 g, 24.2 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,21 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,43-7,07 (m, 6H), 5,04 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 3,32-3,28 (m, 4H), 3,09-3,05 (m, 4H), 2,81 (s, 6H);

LRMS (ES) m/z 525,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 52: Síntesis del Compuesto 4048, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-4-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida

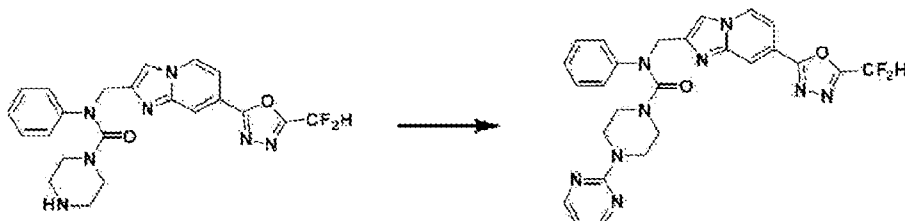


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.065 g, 0.143 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, la 2-cloropiridina (0.033 g, 0.287 mmol), el carbonato de cesio (0.093 g, 0.287 mmol), y el RuPhos paladio G2 (0.006 g, 0.007 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 18 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 30%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,011 g, 14,5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 7,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,45 (s, 6H), 1,63 (s, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 531,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 53: Síntesis del Compuesto 4049, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxamida



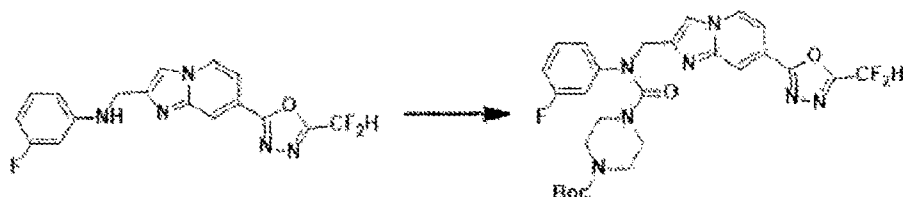
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-carboxamida (0.100 g, 0.221 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, la 2-cloropirimidina (0.051 g, 0.441 mmol), y el carbonato potásico (0.061 g, 0.441 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml)/*N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.015 g, 12.8 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,31-8,23 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,40-7,08 (m, 6H), 6,58 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,66-3,62 (m, 4H), 3,36-3,34 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 532,0 (*M*⁺ + 1).

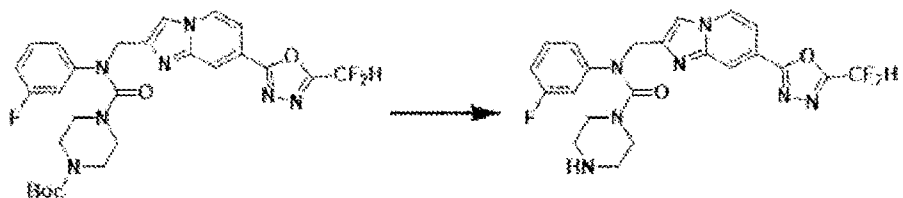
Ejemplo 54: Síntesis del Compuesto 4083, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida.

[Paso 1] Síntesis de 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo.



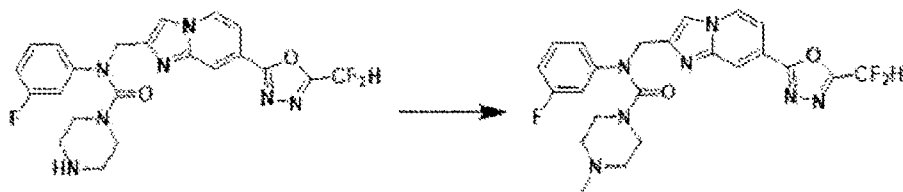
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-3-fluoroanilina (0.200 g, 0.557 mmol) preparada en el Ejemplo 16, la piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.135 g, 0.724 mmol), el trifosgeno (0.165 g, 0.557 mmol), y la *N,N*-diisopropiletilamina (0.485 ml, 2.783 mmol) se disolvieron en diclorometano (15 ml), y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 60 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,240 g, 75,4 %) como un sólido blanco.

[Paso 2] Síntesis de *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida.



El 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (2.000 g, 3.499 mmol) preparado en el paso 1, y el ácido trifluoroacético (5.359 ml, 69.984 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (1,650 g, 100,0 %) en forma de gel marrón sin purificación adicional.

[Paso 3] Síntesis del Compuesto 4083

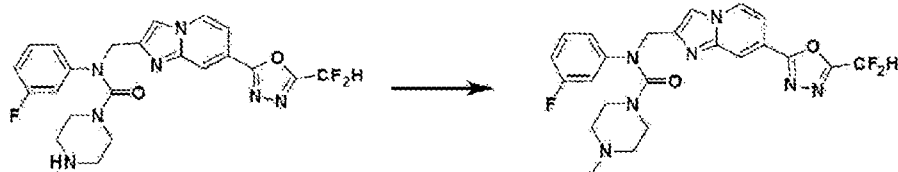


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2, el formaldehído (0.010 g, 0.339 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.170 mmol), y el triacetoxiborohidrúro sódico (0.108 g, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.018 g, 21.8 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dt, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,90 (tdd, *J* = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,31 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 486,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 55: Síntesis del compuesto 4084, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-4-etil-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida.

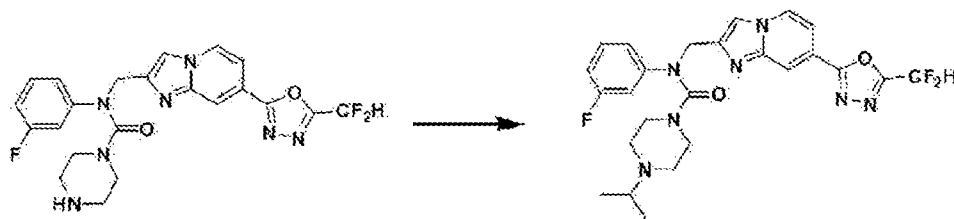


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, el acetaldehído (0.015 g, 0.339 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.170 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.108 g, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.022 g, 26,0 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,90 (tdd, *J* = 8,4, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,33 (dd, *J* = 3,6, 2,0 Hz, 4H), 2,40 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 500,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 56: Síntesis del Compuesto 4085, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina-1-carboxamida.

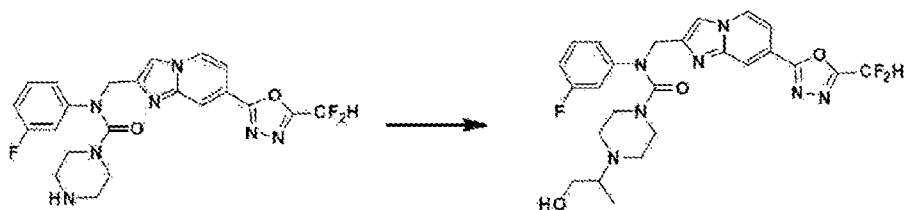


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la propan-2-ona (0.020 g, 0.339 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.170 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.108 g, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 27,5 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,90 (tdd, *J* = 8,4, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,33-3,31 (m, 4H), 2,65 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,42 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 514,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 57: Síntesis del Compuesto 4086, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(1-hidroxipropán-2-il)piperazina-1-carboxamida.

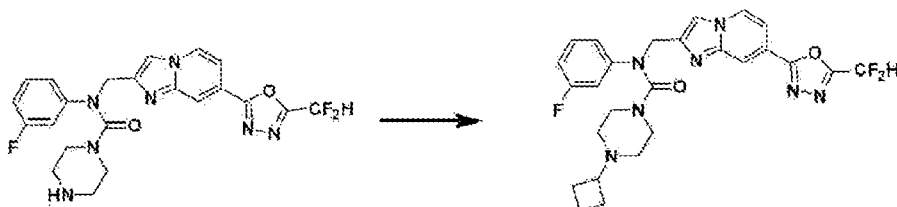


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la 1-hidroxiopropan-2-ona (0.025 g, 0.339 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.170 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.108 g, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,022 g, 24,5 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (td, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,53 (dd, *J* = 11,1, 6,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 3,33-3,30 (m, 4H), 2,65 (td, *J* = 6,8, 5,7 Hz, 1H), 2,50 (ddd, *J* = 10,6, 6,3, 3,8 Hz, 2H), 2,43 (ddd, *J* = 10,9, 6,3, 4,2 Hz, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 530,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 58: Síntesis del Compuesto 4087, 4-ciclobutil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida

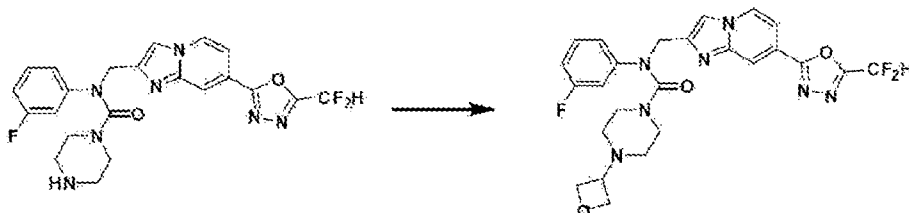


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la ciclobutanona (0.024 g, 0.339 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.170 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.108 g, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,025 g, 28,0 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,55 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,31 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,74 (s, 1H), 2,24 (s, 4H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,71 (dtd, *J* = 15,6, 10,8, 10,3, 8,2 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 526,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 59: Síntesis del Compuesto 4088, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-carboxamida



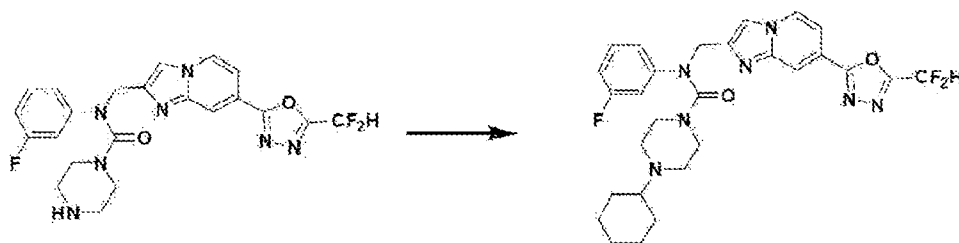
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la oxetan-3-ona (0.024 g, 0.339 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.170 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.108 g, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂,

20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,019 g, 21,2 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,54 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, H), 6,88 (tdd, *J* = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,05-4,98 (m, 2H), 4,66 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,55 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,36-3,34 (m, 4H), 2,24 (s, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 529,2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 60: Síntesis del Compuesto 4089, 4-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida

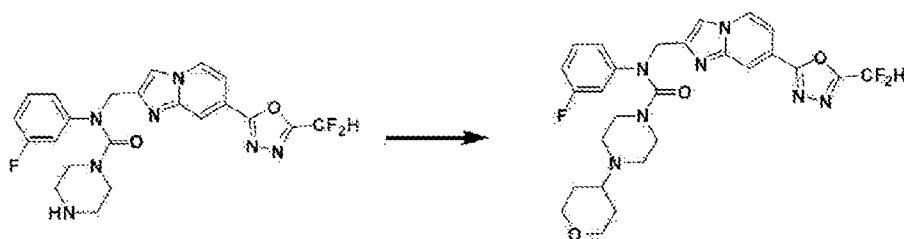


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la ciclohexanona (0.033 g, 0.339 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.170 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.108 g, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.018 g, 19.2 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,54 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,87 (ddd, *J* = 9,5, 8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,32 (s, 4H), 2,50 (s, 4H), 2,28 (s, 1H), 1,84 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,24 (ddd, *J* = 16,0, 11,2, 3,2 Hz, 2H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,11 (dt, *J* = 12,9, 3,6 Hz, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 554,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 61: Síntesis del Compuesto 4090, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-carboxamida



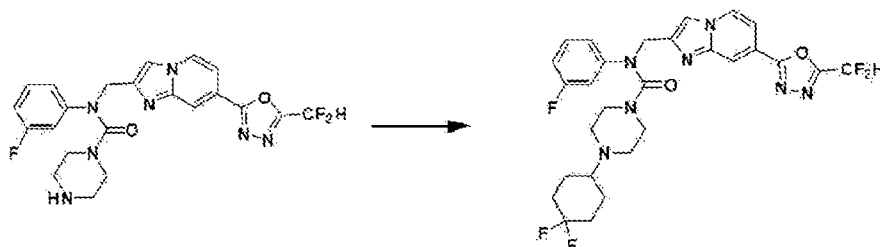
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, el tetrahydro-4H-piran-4-ona (0.034 g, 0.339 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.170 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.108 g, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.028 g, 29.7 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,53 (dt, *J* = 6,8, 3,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,34 (c, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (tt, *J* = 51,7, 2,9 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 6,87 (td,

$J = 8,3, 2,6 \text{ Hz, 1H}$), $5,03 \text{ (s, 2H)}$, $4,00\text{-}3,96 \text{ (m, 2H)}$, $3,41\text{-}3,32 \text{ (m, 7H)}$, $2,48 \text{ (s, 4H)}$, $1,77 \text{ (d, } J = 12,5 \text{ Hz, 2H)}$, $1,50 \text{ (dd, } J = 12,2, 4,3 \text{ Hz, 2H)}$;

LRMS (ES) m/z 556,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 62: Síntesis del Compuesto 4091, 4-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida

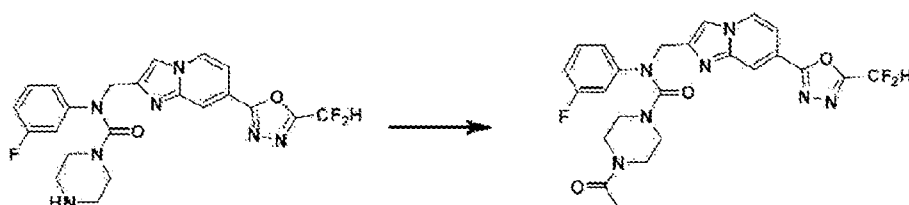


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.046 g, 0.339 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.170 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.108 g, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , $20 \times 20 \times 1 \text{ mm}$; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.030 g, 30.0 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 7,0 \text{ Hz, 1H}$), 7,75 (d, $J = 0,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,53 (d, $J = 7,2 \text{ Hz, 1H}$), 7,32 (d, $J = 7,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,09-6,78 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23-2,05 (m, 3H), 1,98-1,83 (m, 4H), 1,76 (dt, $J = 12,3, 6,3 \text{ Hz, 4H}$);

LRMS (ES) m/z 590,3 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 63: Síntesis del Compuesto 4092, 4-acetil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida

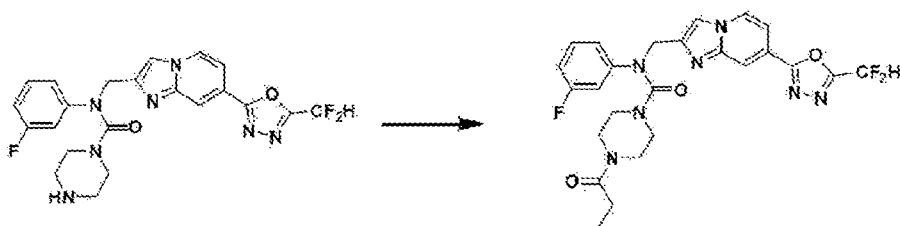


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, el cloruro de acetilo (0.024 ml, 0.339 mmol), y la trietilamina (0.071 ml, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , $20 \times 20 \times 1 \text{ mm}$; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,037 g, 42,5 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,1, 1,0 \text{ Hz, 1H}$), 7,77 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,1, 1,7 \text{ Hz, 1H}$), 7,32 (td, $J = 8,2, 6,5 \text{ Hz, 1H}$), 7,13-6,79 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 3,47 (dd, $J = 6,6, 4,0 \text{ Hz, 2H}$), 3,33 (s, 4H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,05 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 514,3 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 64: Síntesis del Compuesto 4093, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-propionilpiperazina-1-carboxamida.

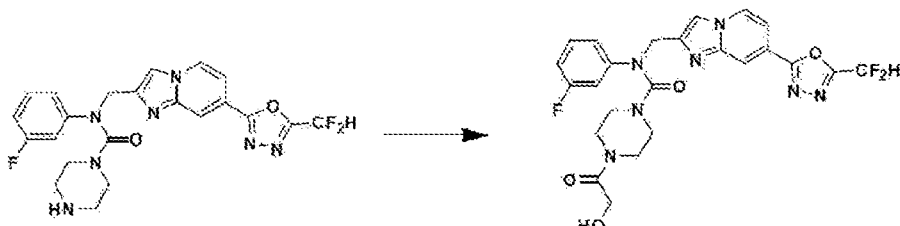


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, el cloruro de propionilo (0.031 g, 0.339 mmol), y la trietilamina (0.071 ml, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.031 g, 34,6 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,2, 6,4 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,91 (tdd, *J* = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,49-3,42 (m, 4H), 3,35-3,34 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,37 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 528,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 65: Síntesis del Compuesto 4094, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxiacetil)piperazina-1-carboxamida

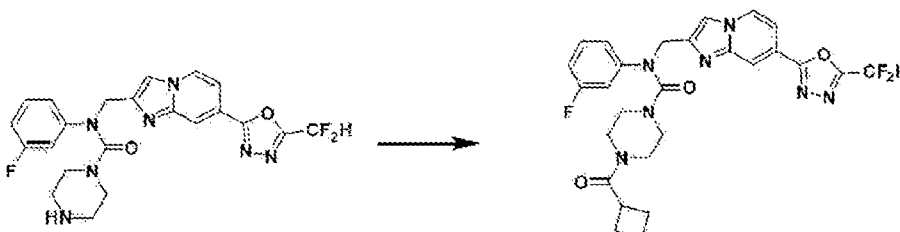


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, el cloruro de 2-hidroxiacetílico (0.032 g, 0.339 mmol), y la trietilamina (0.071 ml, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 15,6 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92 (tdd, *J* = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,74 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,48 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,26-3,19 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 530,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 66: Síntesis del Compuesto 4095, 4-(ciclobutanocarbonil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida

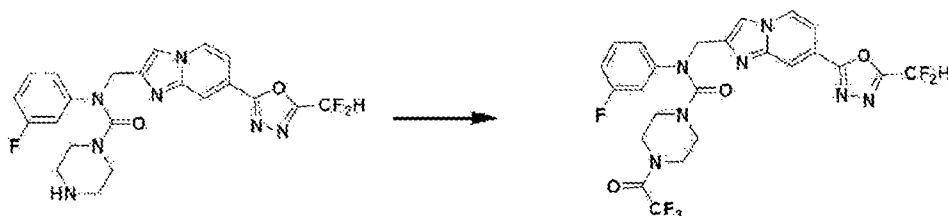


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.040 g, 0.339 mmol), y trietilamina (0.071 ml, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.027 g, 28.7 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92 (tdd, *J* = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,37 (td, *J* = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,30-3,26 (m, 4H), 2,28-2,19 (m, 3H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 553,9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 67: Síntesis del Compuesto 4096, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazina-1-carboxamida

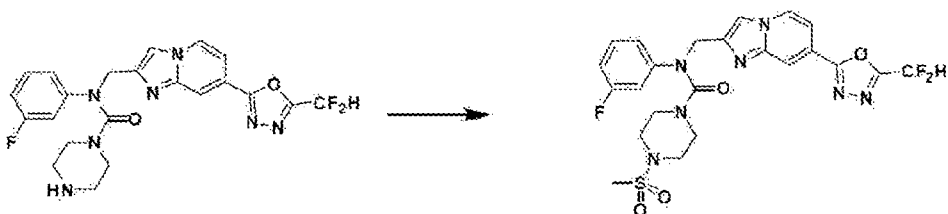


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentano-2,4-diona (0.044 g, 0.212 mmol), y la trietilamina (0.044 ml, 0.318 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.038 g, 63.1 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,42-6,86 (m, 5H), 5,07 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,56 (c, *J* = 50 Hz, 4H), 3,38 (td, *J* = 7,2, 6,2, 4,0 Hz, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 568,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 68: Síntesis del Compuesto 4097, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina-1-carboxamida

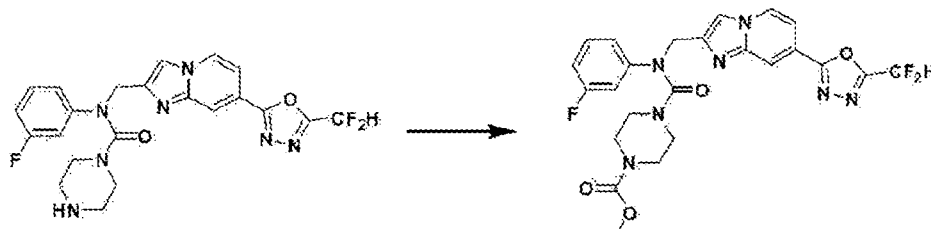


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, el cloruro de metanosulfonilo (0.016 ml, 0.212 mmol), y la trietilamina (0.044 ml, 0.318 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.015 g, 25.7 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,46-6,87 (m, 5H), 5,06 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 4H), 3,13-3,06 (m, 4H), 2,81 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 550,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 69: Síntesis del Compuesto 4098, 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de metilo

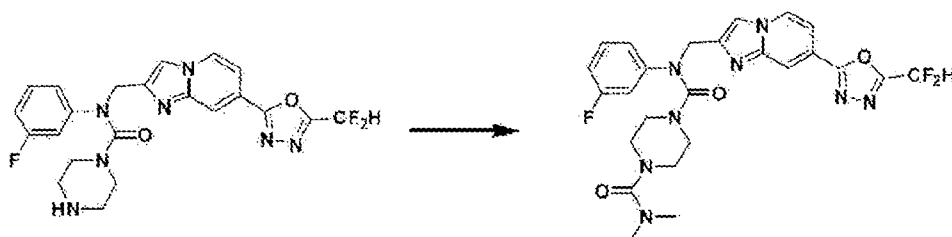


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, el cloridato de metilo y el carbono (0.032 g, 0.339 mmol), y la trietilamina (0.071 ml, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,032 g, 35,6 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,55 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (td, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,36-3,34 (m, 4H), 3,28 (dd, *J* = 6,6, 3,7 Hz, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 531,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 70: Síntesis del Compuesto 4099, *N*1-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*1-(3-fluorofenil)-*N*4,*N*4-dimetilpiperazina-1,4-dicarboxamida

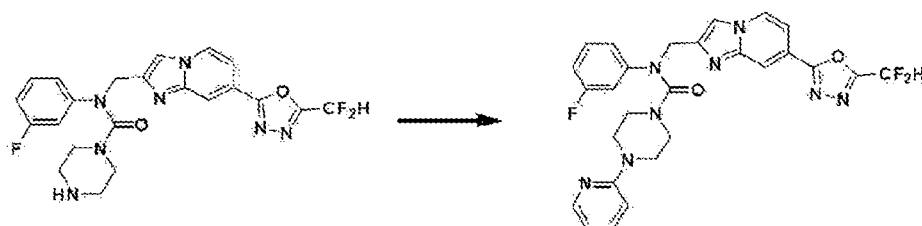


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, el cloruro dimetilcarbámico (0.036 g, 0.339 mmol), y la trietilamina (0.071 ml, 0.509 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.018 g, 19,6 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,58-8,55 (m, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (td, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,89 (tdd, *J* = 8,3, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 3,12-3,10 (m, 4H), 2,82 (s, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 542,9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 71: Síntesis del Compuesto 4100, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(piridin-2-il)piperazina-1-carboxamida.

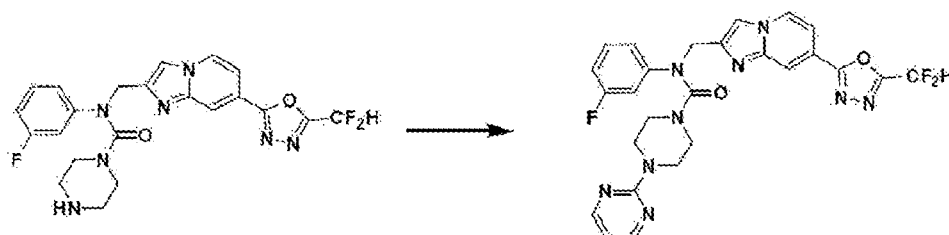


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.066 g, 0.140 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la 2-cloropiridina (0.032 g, 0.280 mmol), el carbonato de cesio (0.091 g, 0.280 mmol), y el RuPhos paladio G2 (0.005 g, 0.007 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 18 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 30%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 18.2 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,42 (ddt, *J* = 10,9, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,14-6,79 (m, 5H), 6,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,55 (d, *J* = 57,6 Hz, 6H), 1,80-1,56 (m, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 549,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 72: Síntesis del Compuesto 4101, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxamida.

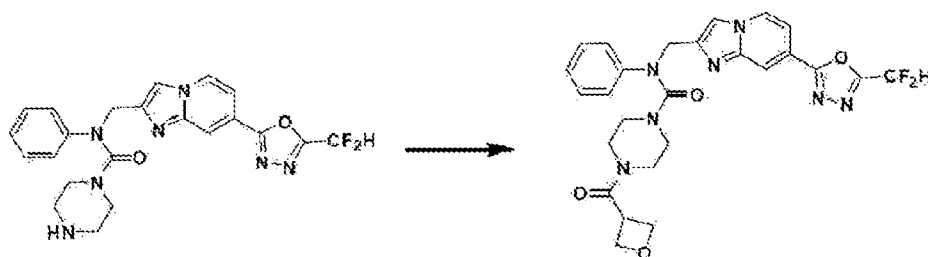


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.080 g, 0.170 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, 2-la cloropiridina (0.039 g, 0.339 mmol), y el carbonato potásico (0.047 g, 0.339 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml)/*N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.015 g, 16.1 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,50 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 8,1, 6,4 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 51,7, 2,0 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,87 (td, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,40-3,35 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 550,2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 73: Síntesis del Compuesto 4102, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-carbonil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida

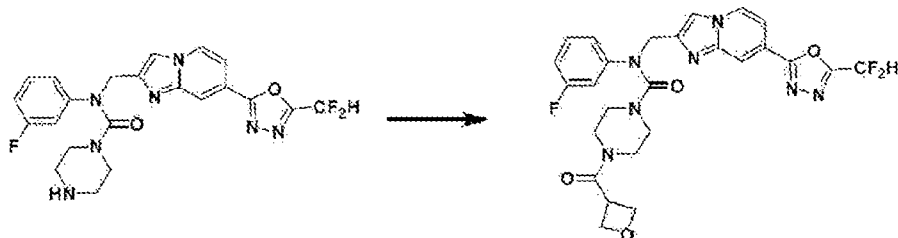


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida (0.050 g, 0.110 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 35, el ácido oxetano-3-carboxílico (0.023 g, 0.221 mmol), el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0.050 g, 0.132 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.331 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.015 g, 25.3 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34-8,29 (m, 1H), 8,24 (dt, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (tt, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 4,85 (dd, *J* = 7,1, 5,9 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 3,44 (dt, *J* = 10,2, 5,4 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,24 (ddt, *J* = 10,3, 7,4, 3,5 Hz, 4H), 3,01 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,04 (s, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 538,5 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 74: Síntesis del Compuesto 4103, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-carbonil)piperazina-1-carboxamida

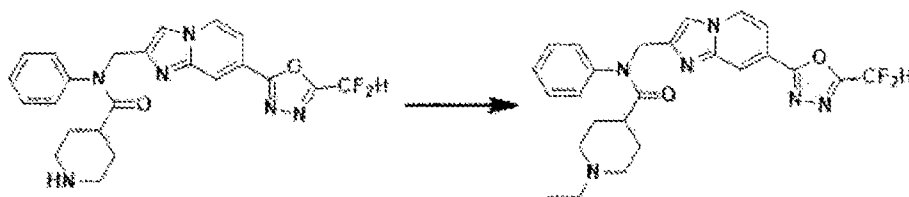


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, el ácido oxetano-3-carboxílico (0.022 g, 0.212 mmol), el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0.048 g, 0.127 mmol), y la trietilamina (0.044 ml, 0.318 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 40,7 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 4,5, 0,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (tdd, *J* = 8,5, 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,11-6,79 (m, 4H), 5,07 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 4,87 (dd, *J* = 7,1, 5,9 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 3,48 (dt, *J* = 10,5, 5,4 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,31-3,16 (m, 4H), 3,05 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,06 (s, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 556,5 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 75: Síntesis del Compuesto 4115, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-etil-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

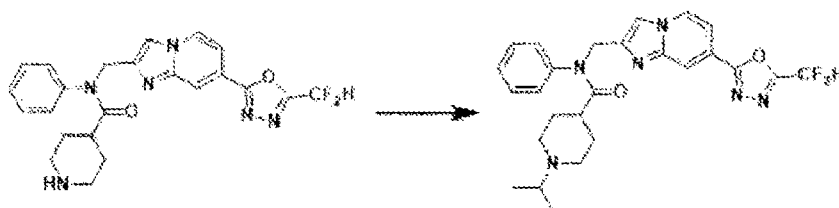


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.040 g, 0.088 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el acetaldehído (0.010 ml, 0.177 mmol), y el ácido acético (0.005 ml, 0.088 mmol) se disolvieron en diclorometano (0.5 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,056 g, 0,265 mmol) y se siguió agitando a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 20%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.003 g, 7.8%) como un gel amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,8, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,97 (d, *J* = 10,3 Hz, 3H), 1,80 (s, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,15 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 481,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 76: Síntesis del Compuesto 4116, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-isopropil-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

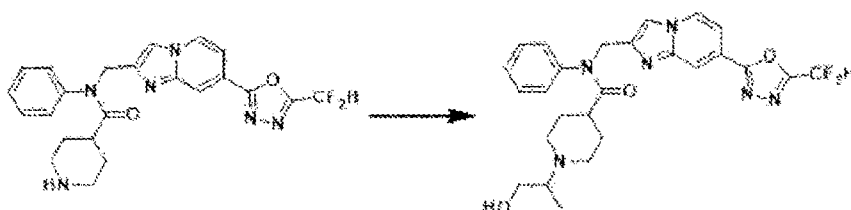


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.024 g, 0.053 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, la propan-2-ona (0.006 g, 0.106 mmol), y el ácido acético (0.003 ml, 0.053 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,034 g, 0,159 mmol) y se siguió agitando a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 20%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.006 g, 22.5%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, MeOD) δ 8,58 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,40 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,65 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 495,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 77: Síntesis del Compuesto 4117, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-(1-hidroxipropán-2-il)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

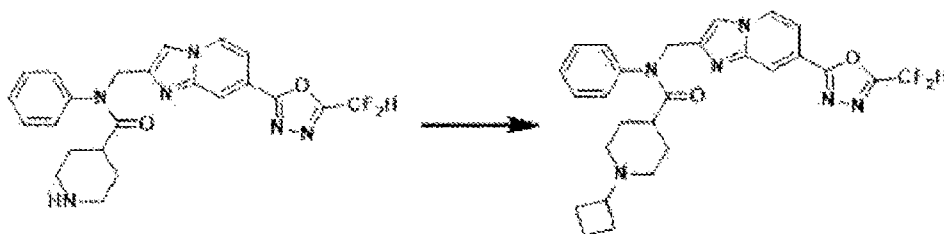


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.040 g, 0.088 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, la 1-hidroxipropan-2-ona (0.012 ml, 0.177 mmol), el ácido acético (0.005 ml, 0.088 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.056 g, 0.265 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.009 g, 19.1%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 5,8, 8,3 Hz, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,71 (dd, *J* = 4,2, 12,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J* = 8,6, 12,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,50 (d, *J* = 26,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 510,55 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 78: Síntesis del Compuesto 4118, 1-ciclobutil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

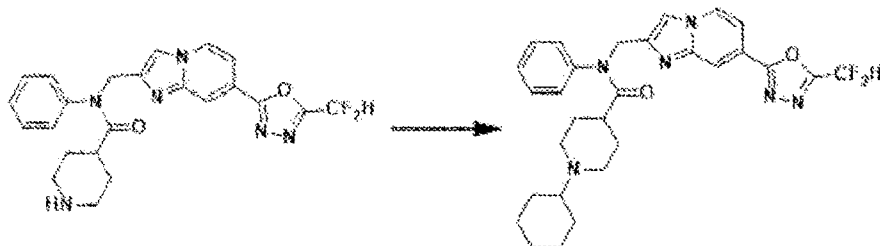


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.040 g, 0.088 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, la ciclobutanona (0.013 ml, 0.177 mmol), y el ácido acético (0.005 ml, 0.088 mmol) se disolvieron en diclorometano (0.5 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,056 g, 0,265 mmol) y se siguió agitando a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 27.2%) como un sólido rojo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 5,8, 8,3 Hz, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,71 (dd, *J* = 4,2, 12,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J* = 8,6, 12,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,50 (d, *J* = 26,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 507,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 79: Síntesis del Compuesto 4119, 1-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida



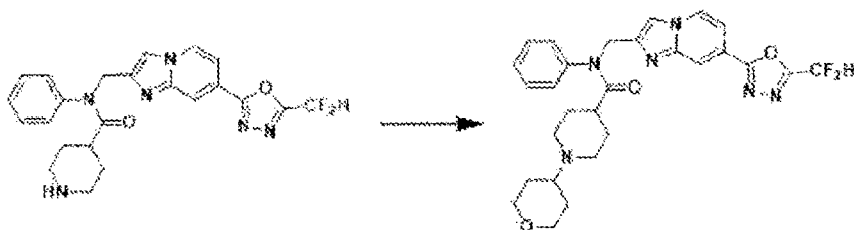
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.040 g, 0.088 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, la ciclohexanona (0.018 ml, 0.177 mmol), y el ácido acético (0.005 ml, 0.088 mmol) se disolvieron en diclorometano (0.5 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,056 g, 0,265 mmol) y se siguió agitando a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico

para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 20%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.004 g, 7.6%) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,31-7,15 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,58 (dd, *J* = 12,7, 22,7 Hz, 3H), 2,11-1,81 (m, 8H), 1,68 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,41-1,31 (m, 5H), 1,20 (dd, *J* = 11,7, 23,7 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 535,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 80: Síntesis del Compuesto 4120, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-4-carboxamida

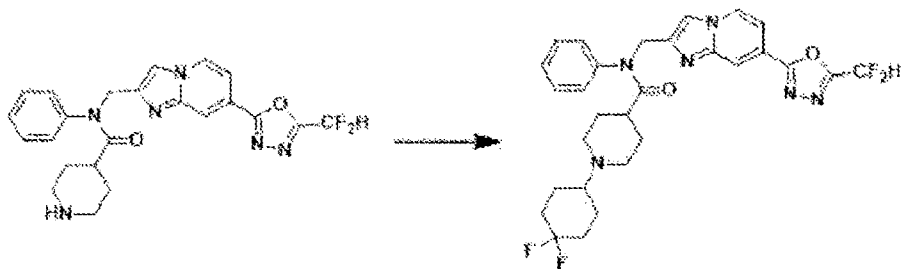


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.050 g, 0.111 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, la tetrahidro-4H-piran-4-ona (0.020 ml, 0.221 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.111 mmol) y el triacetoxiborohidruro sódico (0.070 g, 0.332 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 20%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 20.7%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31-8,28 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,99 (dd, *J* = 4,2, 11,4 Hz, 2H), 3,34 (td, *J* = 2,0, 11,8 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,34 (d, *J* = 64,4 Hz, 2H), 1,88 (d, *J* = 14,6 Hz, 4H), 1,76-1,48 (m, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 537,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 81: Síntesis del Compuesto 4121, 1-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

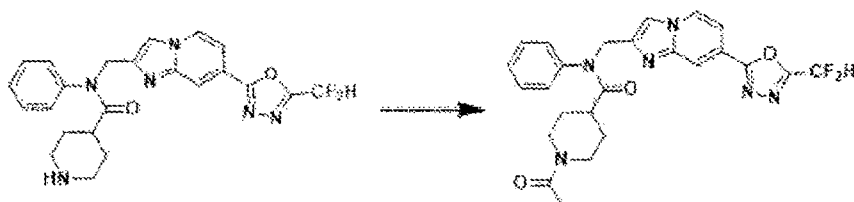


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.040 g, 0.088 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.024 g, 0.177 mmol), el ácido acético (0.005 ml, 0.088 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.056 g, 0.265 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 20%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 28.2%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,8, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,93 (dt, *J* = 3,5, 7,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,41-1,51 (m, 15H);

LRMS (ES) m/z 571,4 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 82: Síntesis del Compuesto 4122, 1-acetil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

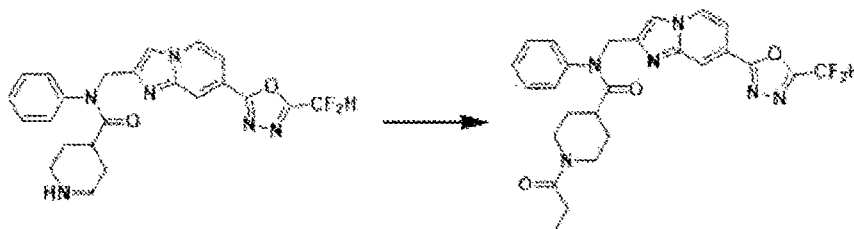


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.041 g, 0.091 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el cloruro de acetilo (0.031 ml, 0.181 mmol), y la trietilamina (0.038 ml, 0.272 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 26.6%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (dq, $J = 7,0, 13,7$ Hz, 3H), 7,31-7,22 (m, 3H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,14-4,95 (m, 2H), 4,53 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,84 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,49 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,34 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,75 (dd, $J = 14,2, 49,2$ Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 494,9 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 83: Síntesis del Compuesto 4123, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-propionilpiperidina-4-carboxamida



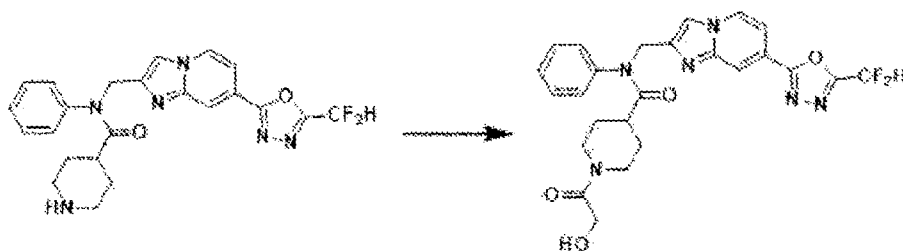
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.041 g, 0.091 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el cloruro de propionilo (0.017 g, 0.181 mmol), y la trietilamina (0.038 ml, 0.272 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.023 g, 49.0%) como un sólido naranja.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32-8,26 (m, 1H), 8,23 (dd, $J = 0,9, 7,1$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,7, 7,1$ Hz, 1H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,10-4,95 (m, 2H), 4,55 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,50 (ddt, $J = 4,3, 10,3, 15,0$ Hz, 1H), 2,31 (pd, $J = 4,1, 7,5, 8,6$ Hz, 3H), 1,85-1,59 (m, 4H), 1,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 509,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 84: Síntesis del Compuesto 4124, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxiacetil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

*668

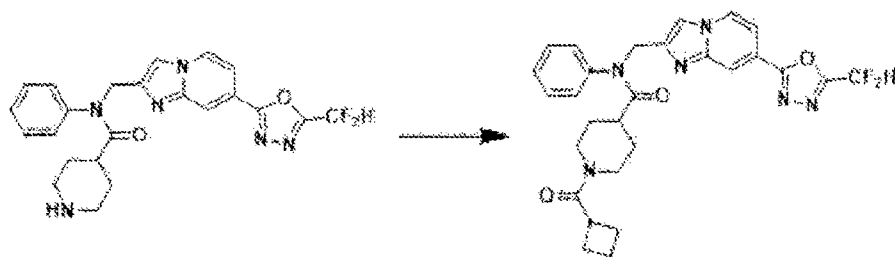


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.041 g, 0.091 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el ácido 2-hidroxiacético (0.014 g, 0.181 mmol), la trietilamina (0.038 ml, 0.272 mmol), y el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0.052 g, 0.136 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 25.5%) como un sólido naranja.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,29 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 4,48 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,18-4,03 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,47 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,54 (td, *J* = 4,1, 10,1, 10,5 Hz, 2H), 1,85-1,64 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 511,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 85: Síntesis del Compuesto 4125, 1-(ciclobutanocarbonil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

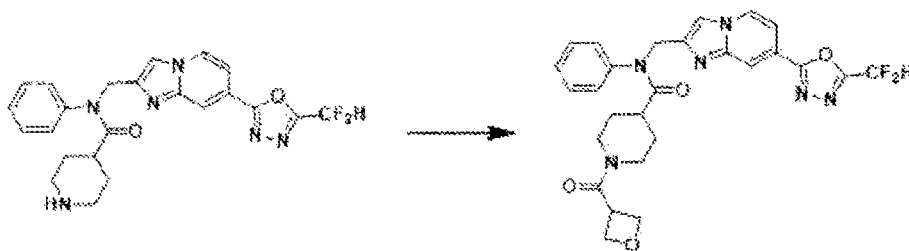


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.041 g, 0.091 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.021 g, 0.181 mmol), y el trietilamina (0.038 ml, 0.272 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.020 g, 40.9%) como un gel naranja.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (dt, *J* = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,10-4,95 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,71 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,48 (ddt, *J* = 4,4, 10,4, 15,0 Hz, 1H), 2,39-2,25 (m, 4H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 535,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 86: Síntesis del Compuesto 4126, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-carbonil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

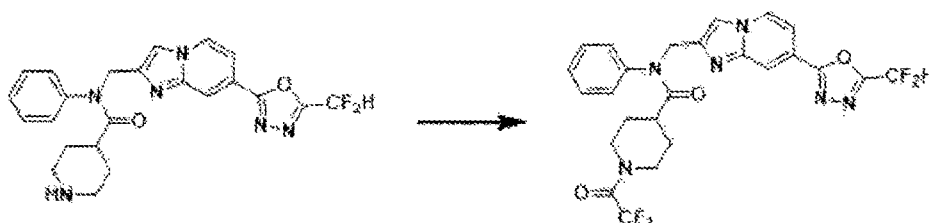


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.050 g, 0.111 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el ácido oxetano-3-carboxílico (0.023 g, 0.221 mmol), el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0.063 g, 0.166 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.332 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.007 g, 12.0%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 4,93 (dd, *J* = 5,9, 7,2 Hz, 1H), 4,85 (dd, *J* = 5,9, 7,2 Hz, 1H), 4,76 (ddd, *J* = 5,8, 8,7, 10,1 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,96 (tt, *J* = 7,2, 8,7 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,50 (dq, *J* = 4,8, 10,1 Hz, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 537,2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 87: Síntesis del Compuesto 4127, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-4-carboxamida

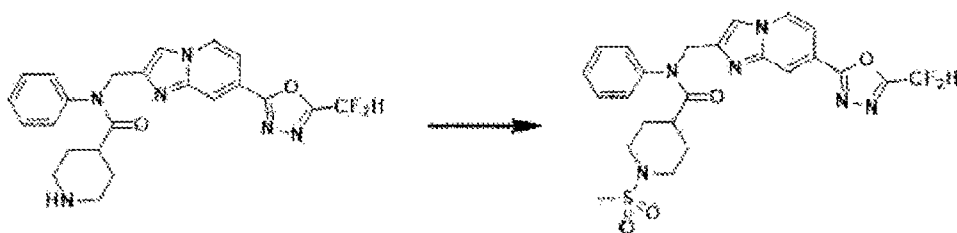


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.041 g, 0.091 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.025 ml, 0.181 mmol), y la trietilamina (0.038 ml, 0.272 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.020 g, 40.0%) como un sólido rojo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,26 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 5,9, 7,9, 10,5 Hz, 3H), 7,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,72-2,53 (m, 2H), 1,94-1,65 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 549,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 88: Síntesis del Compuesto 4128, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-(metilsulfonil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida

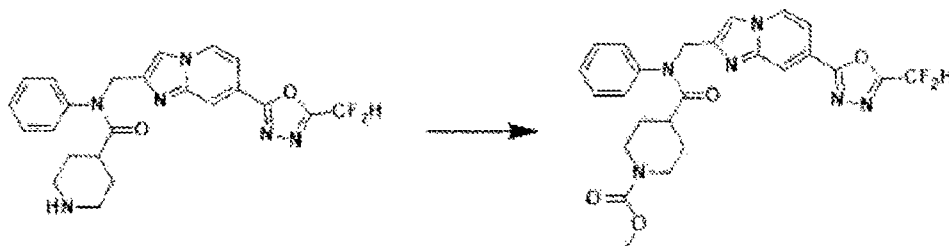


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.041 g, 0.091 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el cloruro de metanosulfonylo (0.014 ml, 0.181 mmol), y la trietilamina (0.038 ml, 0.272 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.008 g, 15.6%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,74 (dd, *J* = 6,0, 10,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,54 (td, *J* = 2,9, 11,9 Hz, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,75 (dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 531,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 89: Síntesis del Compuesto 4129, 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de metilo

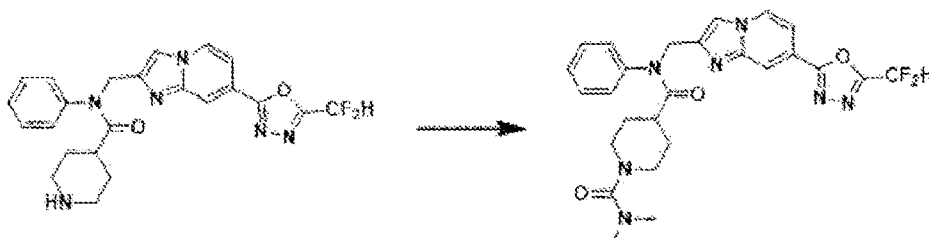


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.041 g, 0.091 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el cloridato carbono de metilo (0.017 g, 0.181 mmol), y la trietilamina (0.025 ml, 0.181 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.020 g, 43.7%) como un sólido naranja pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (dt, *J* = 0,9, 1,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,43 (tt, *J* = 3,8, 11,2 Hz, 1H), 1,76 (qd, *J* = 4,4, 11,9, 12,4 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 511,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 90: Síntesis del Compuesto 4130, *N*4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*1,*N*1-dimetil-*N*4-fenilpiperidin-1,4-dicarboxamida

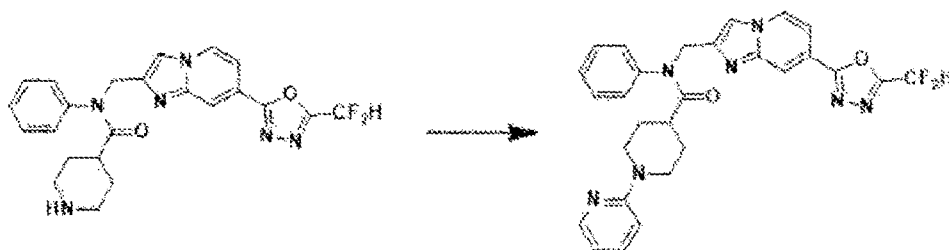


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.041 g, 0.091 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, el cloruro dimetilcarbámico (0.019 g, 0.181 mmol), y la trietilamina (0.025 ml, 0.181 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 51.4%) como un gel rojo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (dt, *J* = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,40 (dddd, *J* = 2,3, 4,6, 6,8, 11,7 Hz, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,59 (dd, *J* = 3,8, 13,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,44 (dtd, *J* = 5,1, 11,5, 12,2, 16,5 Hz, 3H), 1,82 (qd, *J* = 4,0, 12,6 Hz, 2H), 1,64 (dd, *J* = 3,5, 13,7 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 524,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 91: Síntesis del Compuesto 4131, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-(piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida

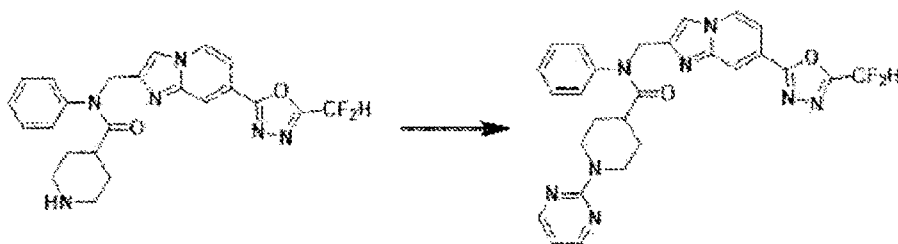


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.025 g, 0.055 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, la 2-bromopiridina (0.017 g, 0.111 mmol), el carbonato de cesio (0.036 g, 0.111 mmol), y el RuPhos paladio G2 (0.002 g, 0.003 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (0.5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 120°C durante 18 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.006 g, 19.1%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (p, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 8,15 (ddd, *J* = 0,9, 2,0, 4,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,63-6,55 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,57 (dt, *J* = 11,9, 34,6 Hz, 3H), 1,90 (qd, *J* = 4,2, 12,7 Hz, 2H), 1,73 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 530,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 92: Síntesis del Compuesto 4132, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-(pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxamida



La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-carboxamida (0.041 g, 0.091 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 33, la 2-cloropirimidina (0.021 g, 0.181 mmol), y el carbonato potásico (0.038 g, 0.272 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml)/acetonitrilo (0.5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la

mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.022 g, 45.6%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29-8,25 (m, 3H), 8,22 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,44 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,71 (dt, *J* = 3,4, 13,5 Hz, 2H), 2,70-2,52 (m, 3H), 1,83 (dq, *J* = 5,8, 7,6, 19,8 Hz, 2H), 1,70 (dd, *J* = 3,6, 13,9 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 531,3 (*M*⁺ + 1).

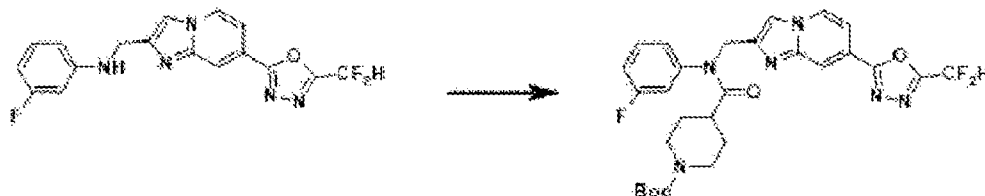
Ejemplo 93: Síntesis del Compuesto 4137, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida

[Paso 1] Síntesis de 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



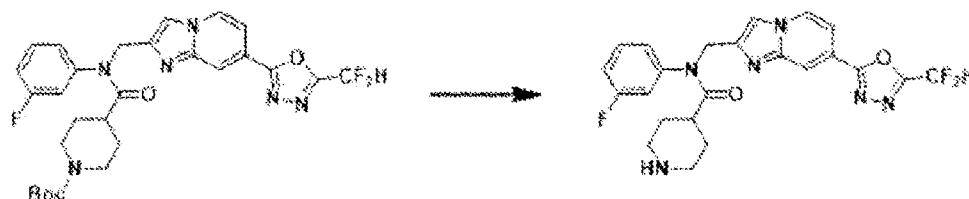
El ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (1.000 g, 4.361 mmol), el cloruro de oxalilo (solución 2.00 M seca, en DCM, 2.835 ml, 5.670 mmol), y la *N,N*-dimetilformamida (0.034 ml, 0.436 mmol) se disolvieron en diclorometano (25 ml) a 0°C, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (1,080 g, 100,0 %) como sólido amarillo sin purificación adicional.

[Paso 2] Síntesis de 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-3-fluoroanilina (1.000 g, 2.783 mmol) preparada en el Ejemplo 16, el 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.034 g, 4.175 mmol), y la trietilamina (1.164 ml, 8.343 mmol) se disolvieron en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de cloruro de *N*-amonio en la mezcla de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.680 g, 42.8 %) como un sólido naranja pálido.

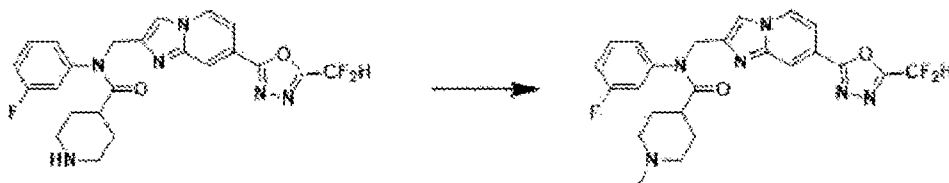
[Paso 3] Síntesis de *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida



El 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.000 g, 1.753 mmol) preparado en el paso 2, y el ácido trifluoroacético (2.684 ml, 35.053 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la

mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (0,824 g, 99,9 %) en forma de gel marrón sin purificación adicional.

5 [Paso 4] Síntesis del Compuesto 4137



La *N*-((7-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]piridin-2-yl)methyl)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3, el formaldehído (35.00 %, 0.022 g, 0.255 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.128 mmol), y el triacetoxiborohidrúro sódico (0.081 g, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 38.8 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,12-6,86 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 5H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 485,3 (*M*⁺ + 1).

25 Ejemplo 94: Síntesis del Compuesto 4138, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-etil-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida

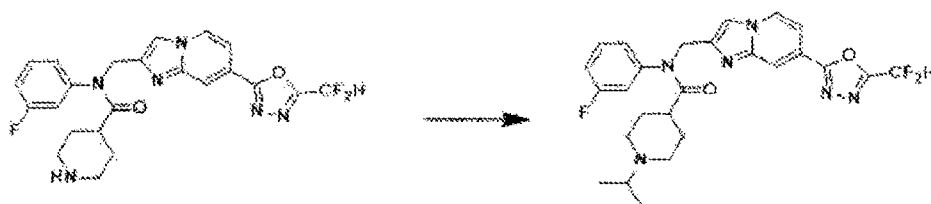


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el acetaldehído (0.011 g, 0.255 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.128 mmol), y el triacetoxiborohidrúro sódico (0.081 g, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,031 g, 48,8 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (ddd, *J* = 7,1, 2,9, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (tdd, *J* = 8,2, 6,3, 1,8 Hz, 1H), 7,13-6,80 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,50-2,21 (m, 3H), 1,99-1,62 (m, 7H), 1,12 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 499,3 (*M*⁺ + 1).

45 Ejemplo 95: Síntesis del Compuesto 4139, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida

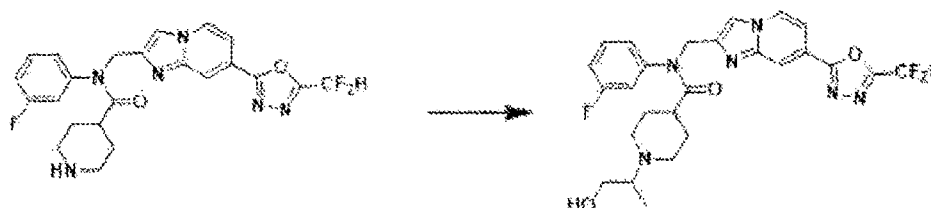


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la propan-2-ona (0.015 g, 0.255 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.128 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.081 g, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.018 g, 27.5 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,13-6,85 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,91 (s, 4H), 1,66 (s, 2H), 1,00 (s, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 512,9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 96: Síntesis del Compuesto 4140, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(1-hidroxipropán-2-il)piperidina-4-carboxamida

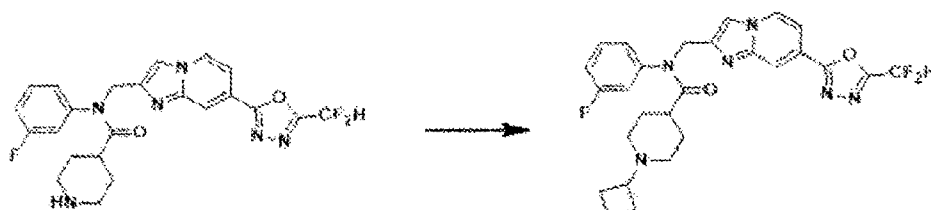


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la 1-hidroxipropán-2-ona (0.019 g, 0.255 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.128 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.081 g, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.019 g, 28,2 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,12 (dt, *J* = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,04-6,88 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,40 (d, *J* = 64,6 Hz, 3H), 2,98-2,69 (m, 3H), 1,96 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,84 (s, 2H), 0,93-0,80 (m, 5H);

LRMS (ES) *m/z* 529,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 97: Síntesis del Compuesto 4141, 1-ciclobutil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida

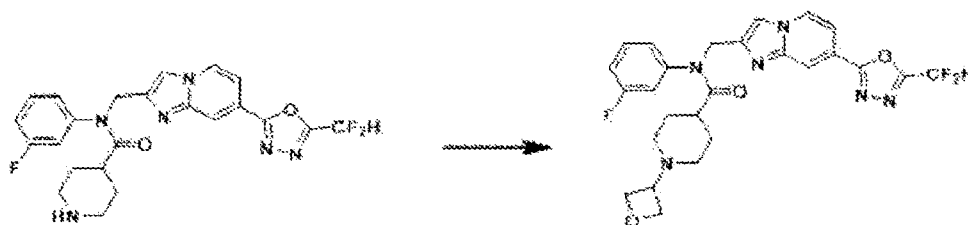


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la ciclobutanona (0.018 g, 0.255 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.128 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.081 g, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,022 g, 32,9 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,10 (dt, *J* = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 7,07-6,87 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,90 (d, *J* = 10,9 Hz, 4H), 1,65 (s, 4H), 1,56-1,44 (m, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 525,2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 98: Síntesis del Compuesto 4142, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(oxetan-3-il)piperidina-4-carboxamida

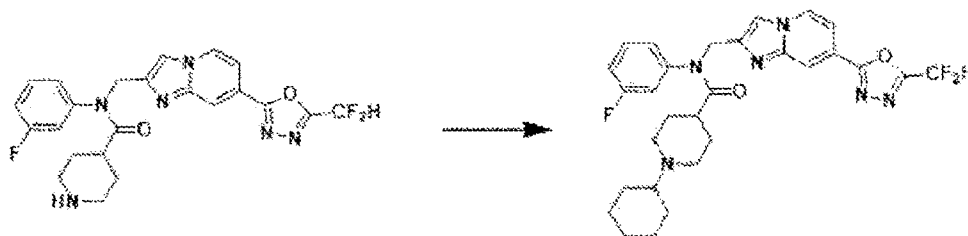


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la oxetan-3-ona (0.018 g, 0.255 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.128 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.081 g, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,032 g, 47,7 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,09-6,84 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 4,61 (s, 4H), 3,40 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,93 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,66 (s, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 527,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 99: Síntesis del Compuesto 4143, 1-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida



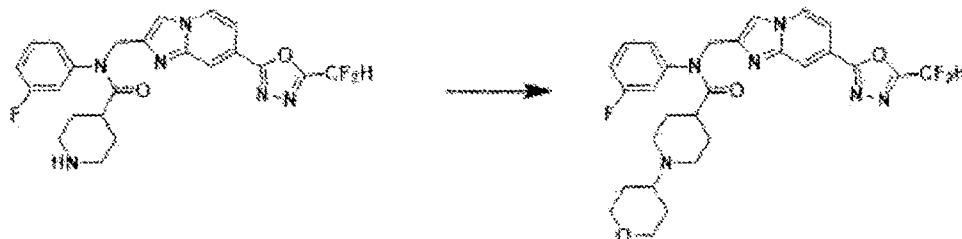
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la ciclohexanona (0.025 g, 0.255 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.128 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.081 g, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía

(placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 19.9 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 8,32-8,26 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,13-6,85 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,35-2,19 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,92-1,73 (m, 8H), 1,61 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,21 (d, *J* = 14,6 Hz, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 553,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 100: Síntesis del Compuesto 4144, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-4-carboxamida.

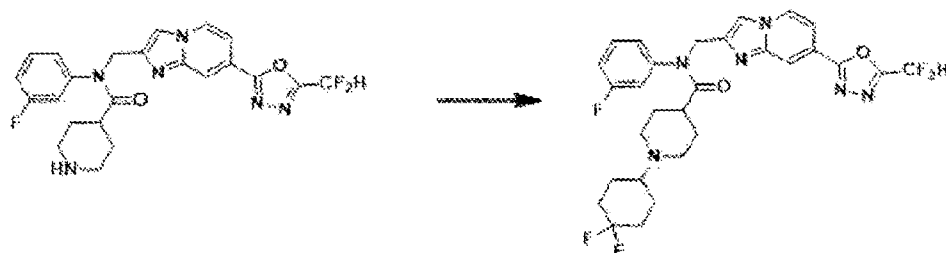


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-yl)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la tetrahidro-4H-piran-4-ona (0.026 g, 0.255 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.128 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.081 g, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,016 g, 22,6 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,27 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,10 (ddd, *J* = 8,4, 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,09-6,86 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,35 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,45 (d, *J* = 22,4 Hz, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 10,6 Hz, 4H), 1,67 (s, 4H), 1,56 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 555,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 101: Síntesis del Compuesto 4145, 1-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida

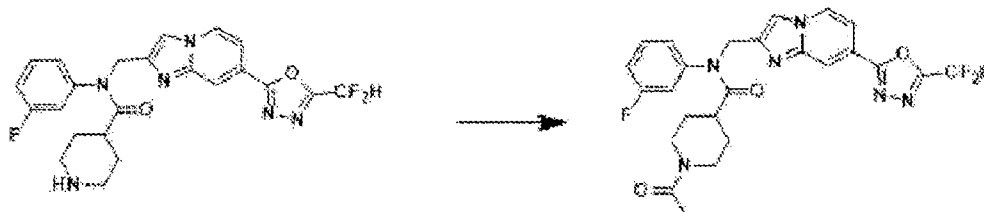


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.034 g, 0.255 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.128 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.081 g, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,026 g, 34,6 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31-8,27 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,15-6,77 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,10 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,92-1,54 (m, 10H);

LRMS (ES) m/z 589,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 102: Síntesis del Compuesto 4146, 1-acetil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida

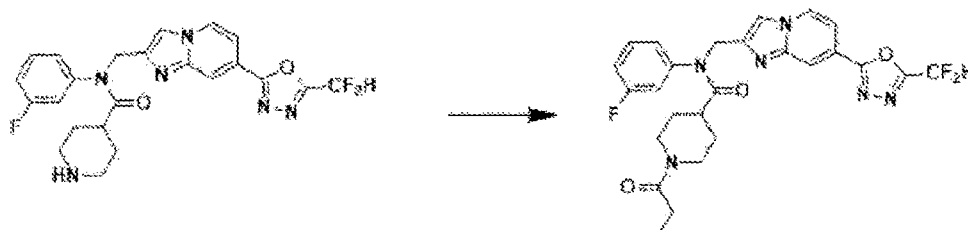


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el cloruro de acetilo (0.018 ml, 0.255 mmol), y la trietilamina (0.053 ml, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,021 g, 32,1 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (700 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 8,34-8,26 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 8,2, 6,3$ Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,88 (t, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,53 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,84-1,63 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 513,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 103: Síntesis del Compuesto 4147, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-propionilpiperidina-4-carboxamida

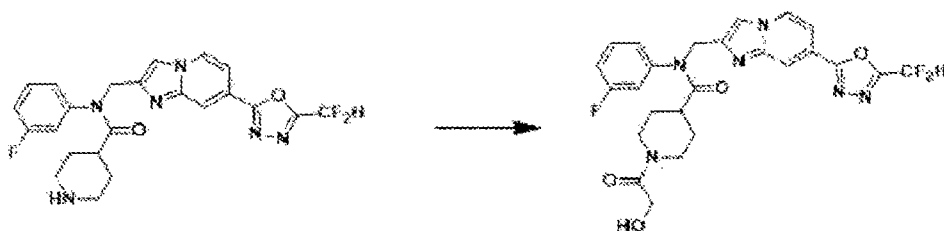


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el cloruro de propionilo (0.024 g, 0.255 mmol), y la trietilamina (0.053 ml, 0.383 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,010 g, 14,9 %) como un sólido amarillo.

^1H RMN (700 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (td, $J = 8,1, 6,2$ Hz, 1H), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,96 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,08-4,94 (m, 2H), 4,57 (dd, $J = 11,2, 6,8$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,52 (td, $J = 11,8, 11,0, 5,7$ Hz, 1H), 2,33 (dddd, $J = 23,0, 17,7, 15,3, 10,0$ Hz, 4H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 527,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 104: Síntesis del Compuesto 4149, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(2-hidroxiacetil)piperidina-4-carboxamida

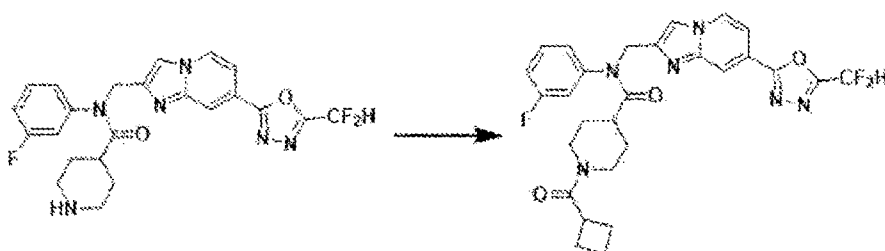


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.060 g, 0.128 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el cloruro de 2-hidroxiacetílico (0.024 g, 0.255 mmol), el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0.097 g, 0.255 mmol), y la *N,N*-diisopropiletilamina (0.044 ml, 0.255 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,017 g, 25,2 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (dt, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,16-6,78 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,63-2,44 (m, 2H), 1,84 - 1,62 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 529,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 105: Síntesis del Compuesto 4150, 1-(ciclobutanocarbonil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida

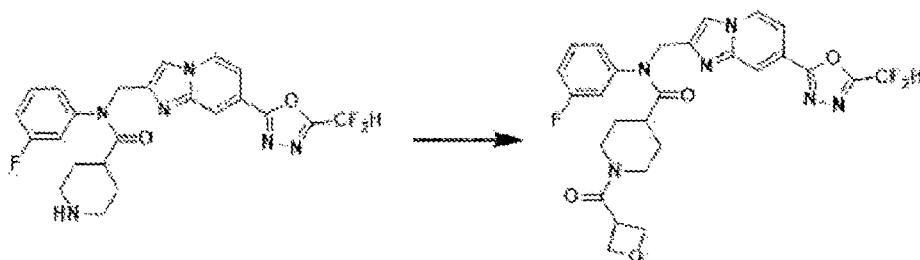


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.023 g, 0.197 mmol) y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró, y después el producto obtenido se purificó de nuevo por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/1% solución acuosa de diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.011 g, 20.0 %) como un gel amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (dt, *J* = 1,2, 7,0 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 6,3, 8,3 Hz, 1H), 7,16-6,80 (m, 4H), 5,01 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,21 (p, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,34 (ddd, *J* = 9,3, 11,8, 20,7 Hz, 3H), 2,12 (ddt, *J* = 3,6, 8,2, 11,8 Hz, 2H), 2,00-1,59 (m, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 553,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 106: Síntesis del Compuesto 4151, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(oxetano-3-carbonil)piperidina-4-carboxamida

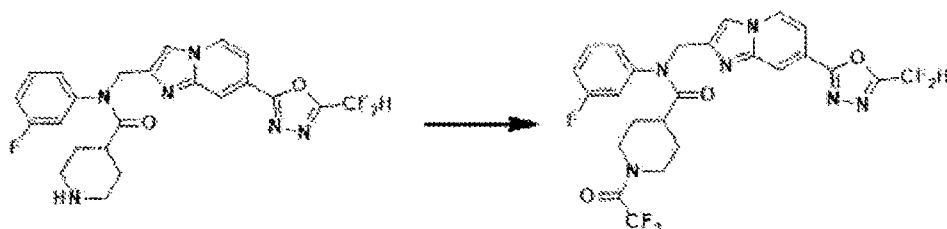


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el ácido oxetano-3-carboxílico (0.022 g, 0.213 mmol), el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0.061 g, 0.159 mmol), y la trietilamina (0.044 ml, 0.319 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0 % a 7 %) y se concentró, y después el producto obtenido se purificó de nuevo por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/solución acuosa de diclorometano al 1 % = 0 % a 7 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.016 g, 27.3 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34-8,28 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,7, 7,2 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 6,2, 8,2 Hz, 1H), 7,16-6,82 (m, 4H), 5,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,93 (dd, *J* = 5,9, 7,2 Hz, 1H), 4,86 (dd, *J* = 5,9, 7,2 Hz, 1H), 4,77 (td, *J* = 5,9, 8,6 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,31 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,77 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,56-2,38 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 18,8 Hz, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 555,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 107: Síntesis del Compuesto 4152, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-4-carboxamida

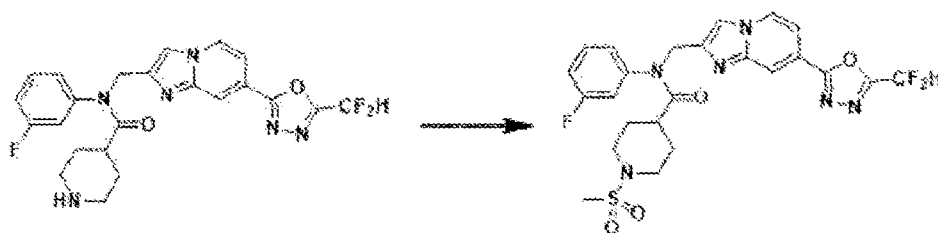


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.045 g, 0.213 mmol), y la trietilamina (0.044 ml, 0.319 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0 % a 7 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.020 g, 33.6 %) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,28 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,7, 7,2 Hz, 1H), 7,43 (td, *J* = 6,3, 8,3 Hz, 1H), 7,17-6,77 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,74-2,53 (m, 1H), 1,94-1,68 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 566,7 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 108: Síntesis del Compuesto 4153, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)piperidina-4-carboxamida

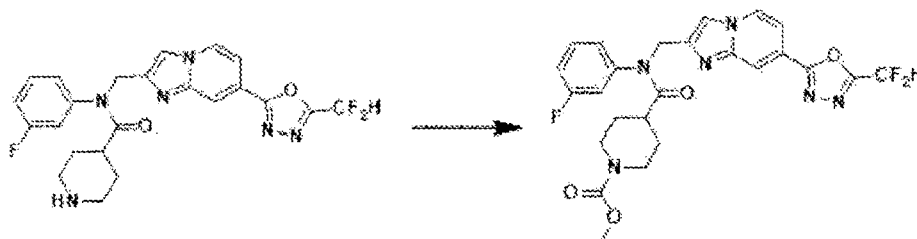


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el cloruro de metanosulfonilo (0.016 ml, 0.213 mmol), y la trietilamina (0.044 ml, 0.319 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.005 g, 8.7%) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 1,0, 7,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,16-6,77 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,57 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,40 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 549,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 109: Síntesis del Compuesto 4154, 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(3-fluorofenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de metilo

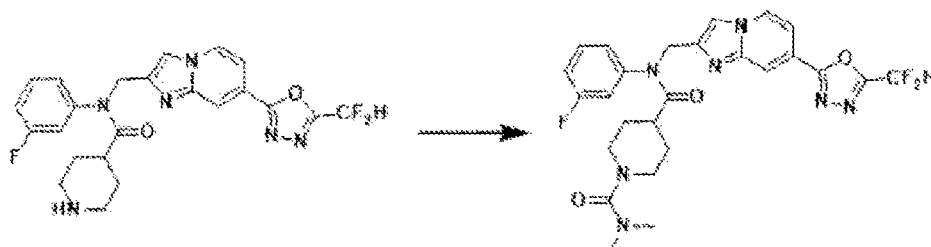


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el cloridato de metilo (0.020 g, 0.213 mmol), y la trietilamina (0.044 ml, 0.319 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.021 g, 35.2%) como un sólido rojo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32-8,27 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 6,4, 8,3 Hz, 1H), 7,16-6,80 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,65-2,37 (m, 3H), 1,75 (qd, *J* = 4,4, 11,9, 12,4 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 529,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 110: Síntesis del Compuesto 4155, *N*4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*4-(3-fluorofenil)-*N*1,*N*1-dimetilpiperidina-1,4-dicarboxamida

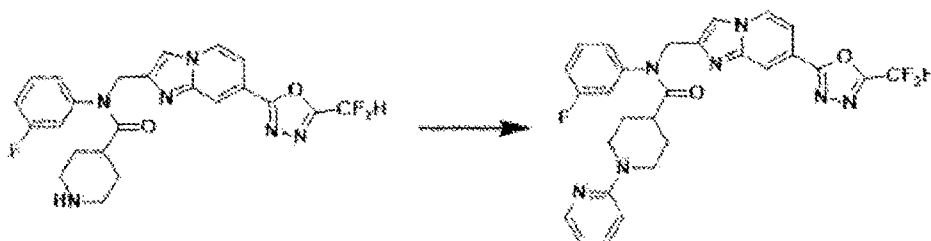


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, el cloruro dimetilcarbámico (0.023 g, 0.213 mmol), y la trietilamina (0.044 ml, 0.319 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,019 g, 33,5%) como un sólido rojo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32-8,28 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 6,4, 8,3 Hz, 1H), 7,15-6,81 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,61 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,57-2,37 (m, 3H), 1,82 (qd, *J* = 4,0, 12,6 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 542,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 111: Síntesis del Compuesto 4156, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida

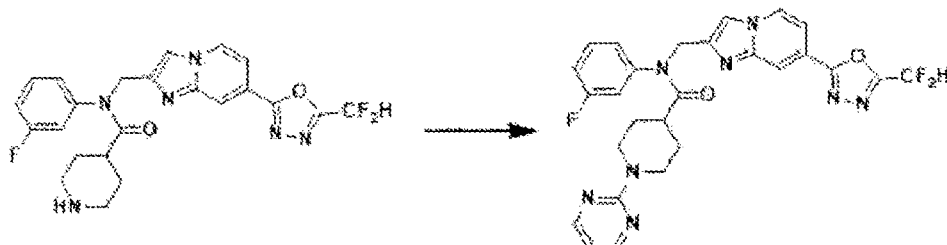


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la 2-bromopiridina (0.034 g, 0.213 mmol), el RuPhos paladio G2 (0.004 g, 0.005 mmol), y el carbonato de cesio (0.069 g, 0.213 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 120°C durante 18 horas. A continuación, se terminó la reacción bajando la temperatura a temperatura ambiente. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.013 g, 22,2%) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,29 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 8,16 (ddd, *J* = 0,8, 2,0, 5,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,16-6,80 (m, 4H), 6,65-6,55 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 1H), 1,89 (qd, *J* = 4,1, 12,5 Hz, 2H), 1,72 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 548,2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 112: Síntesis del Compuesto 4157, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxamida



La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.050 g, 0.106 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la 2-cloropirimidina (0.024 g, 0.213 mmol), y el carbonato potásico (0.044 g, 0.319 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml)/acetonitrilo (0.5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se

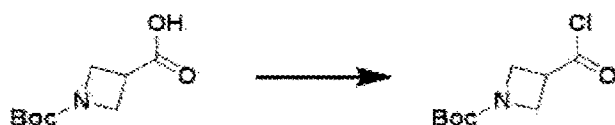
concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (3 ml) al concentrado, seguido de agitación, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con diclorometano, y se secó para obtener el compuesto del título (0.018 g, 30.5 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31-8,26 (m, 3H), 8,23 (dd, *J* = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,43 (td, *J* = 6,5, 8,3 Hz, 1H), 7,15-6,81 (m, 4H), 6,46 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,73 (dt, *J* = 3,5, 13,4 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,56 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,83 (qd, *J* = 4,2, 12,0, 12,5 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 549,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 113: Síntesis del Compuesto 4158, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-metil-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

[Paso 1] Síntesis de 3-(clorocarbonil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



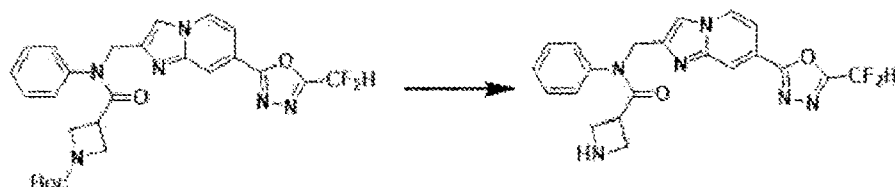
El ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (1.200 g, 5.964 mmol) se disolvió en diclorometano (150 ml), y el cloruro de oxalilo (solución 2.00 M en DCM, 3.578 ml, 7.156 mmol) y la *N,N*-dimetilformamida (0.046 mL, 0.596 mmol) se añadieron a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (1.250 g, 95.4 %) como un aceite incoloro sin purificación adicional.

[Paso 2] Síntesis de 3-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

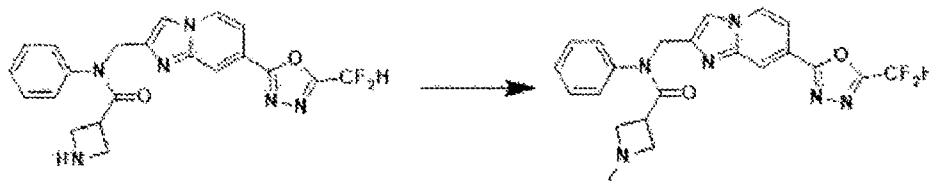


A una solución en la que *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)anilina (1.500 g, 4.395 mmol) preparada en el Ejemplo 14 y la trietilamina (1.838 ml, 13.184 mmol) se disolvieron en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente, se añadió 3-(clorocarbonil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.255 g, 5.713 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 5 % a 60 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (1,600 g, 69,4 %) como sólido beige.

[Paso 3] Síntesis de *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-3-fenilazetidina-3-carboxamida



El 3-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.600 g, 1.144 mmol) preparado en el paso 2 y el ácido trifluoroacético (1.752 ml, 22.878 mmol) se disolvieron en diclorometano (7 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (0,485 g, 99,9 %) en forma de gel marrón sin purificación adicional.

[Paso 4] Síntesis del Compuesto 4158

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3, el formaldehído (0.007 g, 0.236 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.118 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.075 g, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 27.1 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (dt, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,39-3,28 (m, 5H), 2,35 (s, 3H);

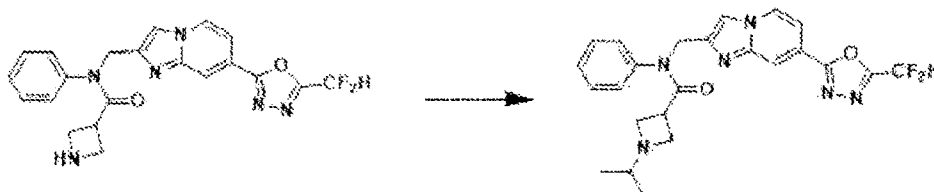
LRMS (ES) *m/z* 439,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 114: Síntesis del Compuesto 4159, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-etil-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, el acetaldehído (0.010 g, 0.236 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.118 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.075 g, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.022 g, 41.3 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,39 (s, 5H), 2,60 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 453,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 115: Síntesis del Compuesto 4160, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-isopropil-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

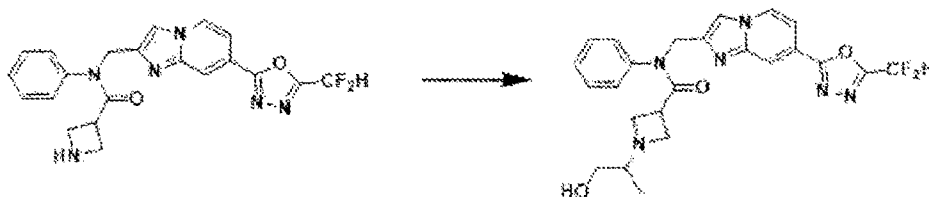
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, la propan-2-ona (0.014 g, 0.236 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.118 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.075 g, 0.353 mmol) se disolvieron en

diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 43.7 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (dt, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,40 (s, 5H), 2,63 (s, 1H), 1,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 467,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 116: Síntesis del Compuesto 4161, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

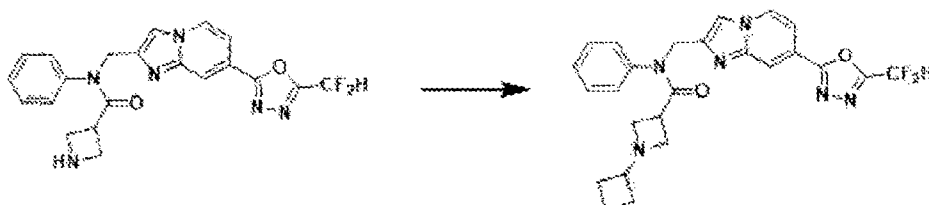


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, la 1-hidroxiopropan-2-ona (0.017 g, 0.236 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.118 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.075 g, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.029 g, 51.0 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,64-3,28 (m, 7H), 2,64 (s, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 483,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 117: Síntesis del Compuesto 4162, 1-ciclobutil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

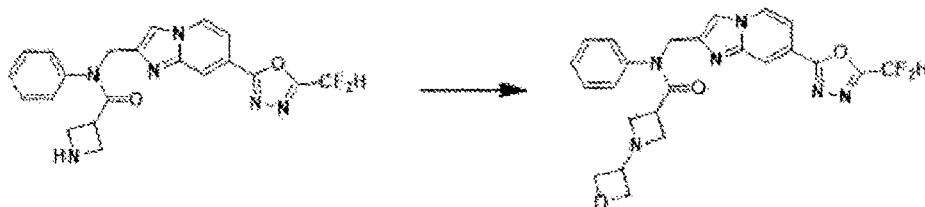


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, la ciclobutanona (0.017 g, 0.236 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.118 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.075 g, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,018 g, 31,9 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,16 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,60-3,28 (m, 5H), 2,04 (d, *J* = 11,2 Hz, 4H), 1,84 (s, 1H), 1,71 (c, *J* = 9,2 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 479,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 118: Síntesis del Compuesto 4163, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

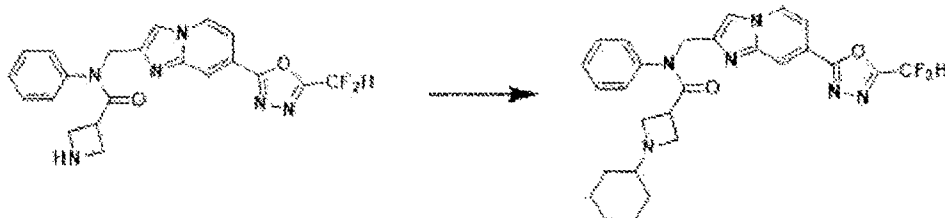


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, la oxetan-3-ona (0.017 g, 0.236 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.118 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.075 g, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,019 g, 33,6 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (dt, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,69 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,53 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,54-3,29 (m, 5H);

LRMS (ES) m/z 481,4 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 119: Síntesis del Compuesto 4164, 1-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

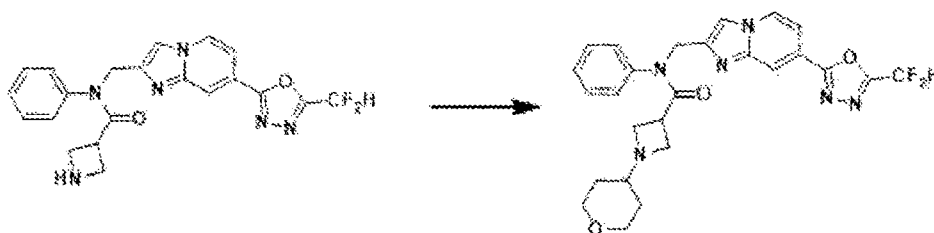


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, el ciclohexanona (0.023 g, 0.236 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.118 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.075 g, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,028 g, 46,9 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34-8,29 (m, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,17 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 1,73 (d, $J = 10,2$ Hz, 5H), 1,61 (s, 2H), 1,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 5H);

LRMS (ES) m/z 507,4 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 120: Síntesis del Compuesto 4165, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidina-3-carboxamida

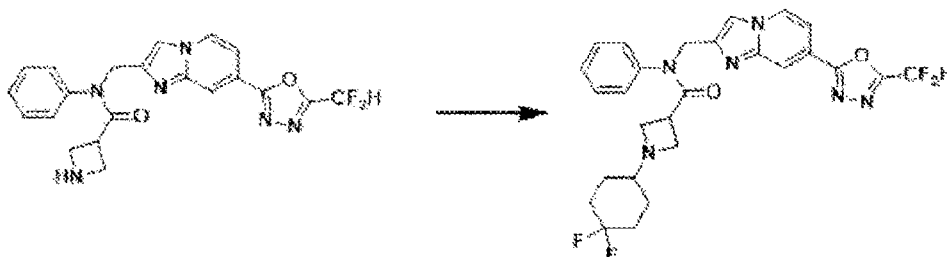


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, la tetrahidro-4H-piran-4-ona (0.024 g, 0.236 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.118 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.075 g, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.023 g, 38.4 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32-8,30 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,94 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,35 (td, *J* = 11,4, 2,3 Hz, 6H), 2,35 (s, 1H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 509,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 121: Síntesis del Compuesto 4166, 1-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

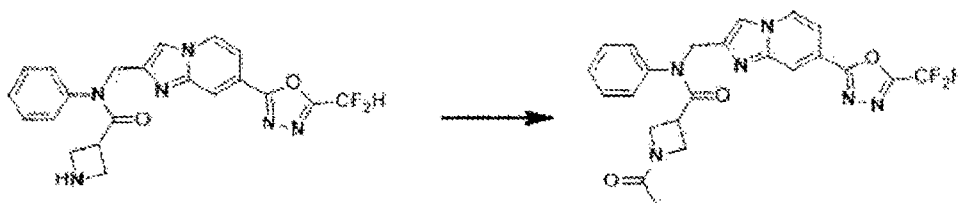


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.032 g, 0.236 mmol), el ácido acético (0.007 ml, 0.118 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.075 g, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,031 g, 48,5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,28 (c, *J* = 7,5, 6,9 Hz, 1H), 3,19 (s, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,68 (c, *J* = 14,1 Hz, 4H), 1,39 (s, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 543,5 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 122: Síntesis del compuesto 4167, 1-acetil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

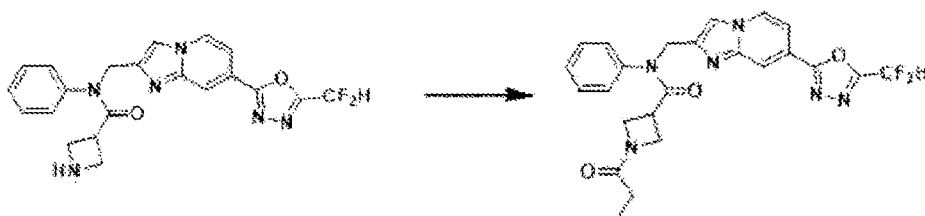


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, el cloruro de acetilo (0.017 ml, 0.236 mmol), y la trietilamina (0.049 ml, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,020 g, 36,4 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,42 (dt, *J* = 9,3, 6,4 Hz, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,13-5,06 (m, 2H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,6, 6,5 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,71 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,37 (ddd, *J* = 15,3, 9,0, 6,3 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 466,9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 123: Síntesis del Compuesto 4168, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-propionilazetidina-3-carboxamida

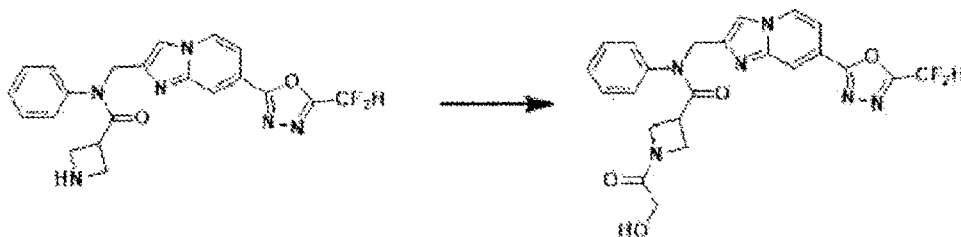


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, el cloruro de propionilo (0.022 g, 0.236 mmol), y la trietilamina (0.049 ml, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,032 g, 56,5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36-8,31 (m, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,20 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,18-4,96 (m, 2H), 4,45 (dd, *J* = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,71 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,36 (tt, *J* = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 2,07 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 480,9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 124: Síntesis del Compuesto 4169, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxiacetil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

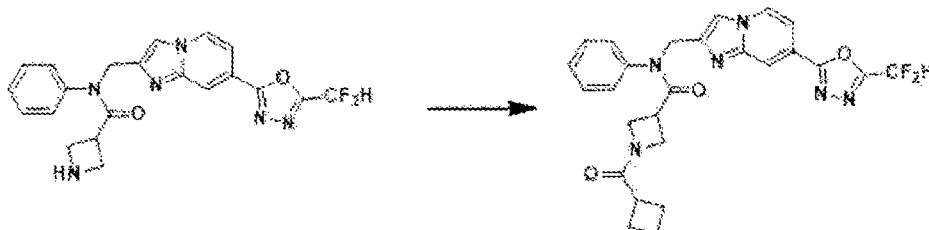


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, el cloruro de 2-hidroxiacetílico (0.022 g, 0.236 mmol), y la trietilamina (0.049 ml, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,030 g, 52,8 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,23 (dt, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,48-7,11 (m, 6H), 5,14 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 2H), 4,48 (dd, $J = 9,0, 6,2$ Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,82 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,22 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 483,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 125: Síntesis del Compuesto 4170, 1-(ciclobutanocarbonil)-N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida

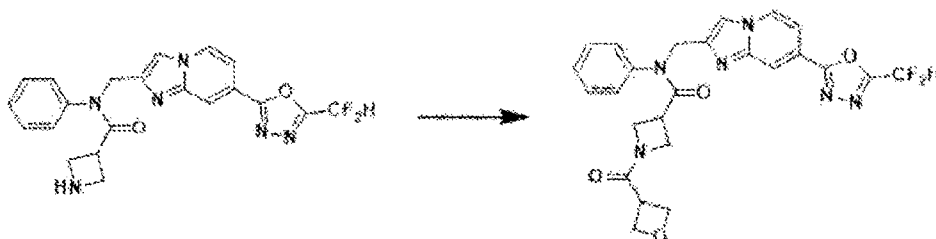


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.028 g, 0.236 mmol), y la trietilamina (0.049 ml, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.029 g, 48.6 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,15-4,96 (m, 2H), 4,44-4,30 (m, 1H), 4,04 (dd, $J = 9,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,85 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,35 (tt, $J = 8,9, 6,4$ Hz, 1H), 3,09-2,92 (m, 1H), 2,43-2,21 (m, 3H), 2,14-1,89 (m, 3H);

LRMS (ES) m/z 507,4 ($M^+ + 1$).

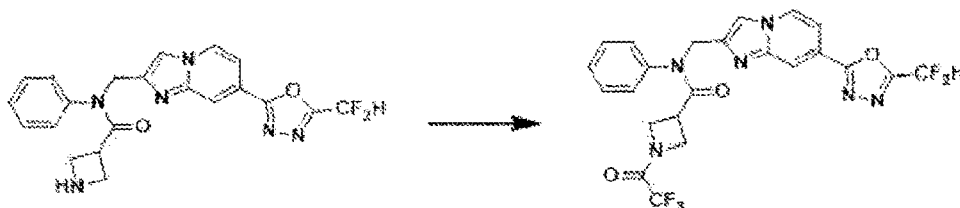
Ejemplo 126: Síntesis del Compuesto 4171, N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-carbonil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida



La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, el cloruro de oxetano-3-carbonilo (0.028 g, 0.236 mmol), y la trietilamina (0.049 ml, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.039 g, 65.1 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 4,90 (dd, $J = 7,0, 5,8$ Hz, 1H), 4,83 (dd, $J = 7,0, 5,7$ Hz, 1H), 4,72 (ddd, $J = 14,5, 8,6, 5,8$ Hz, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,83 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,39 (ddd, $J = 15,1, 8,9, 6,3$ Hz, 1H);

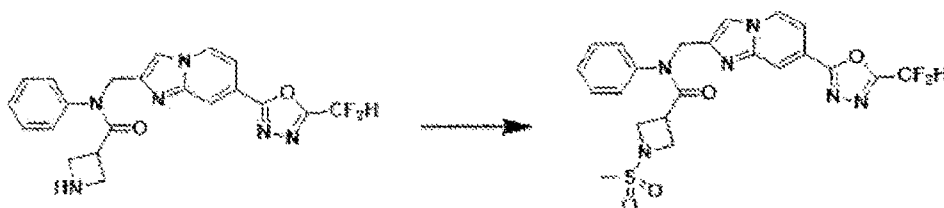
LRMS (ES) m/z 509,4 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 127: Síntesis del Compuesto 4172, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidina-3-carboxamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, la 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentano-2,4-diona (0.049 g, 0.236 mmol), y la trietilamina (0.049 ml, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,034 g, 55,5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,37 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 4,76-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 10,4, 6,6 Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,87 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,51 (tt, *J* = 9,1, 6,5 Hz, 1H);

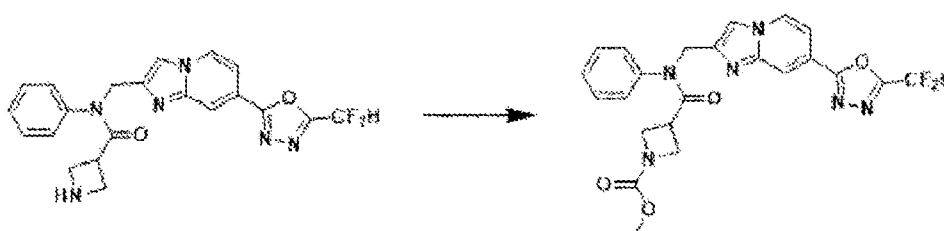
LRMS (ES) *m/z* 520,9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 128: Síntesis del Compuesto 4173, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-(metilsulfonyl)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, el cloruro de metanosulfonyl (0.018 ml, 0.236 mmol), y la trietilamina (0.049 ml, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,032 g, 54,1 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,16 (dd, *J* = 8,1, 7,1 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,47-3,32 (m, 1H), 2,91 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 503,4 (*M*⁺ + 1).

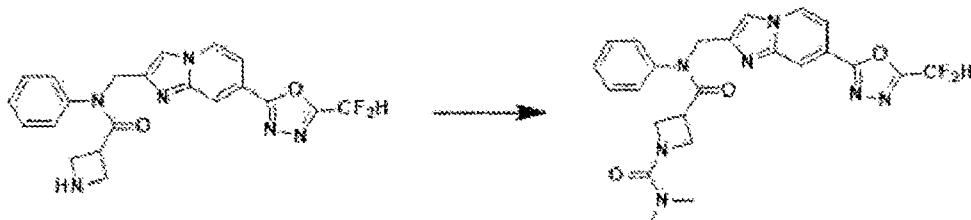
Ejemplo 129: Síntesis del Compuesto 4174, 3-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de metilo

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, cloridato de carbono metilo (0.022 g, 0.236 mmol), y la trietilamina (0.049 ml, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.023 g, 40.5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,74 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,36 (tt, *J* = 8,8, 6,4 Hz, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 482,8 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 130: Síntesis del Compuesto 4175, *N*3-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*1,*N*1-dimetil-*N*3-fenilazetidina-1,3-dicarboxamida

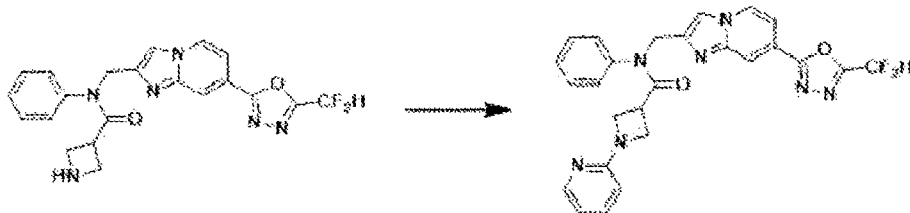


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, el cloruro dimetilcarbámico (0.025 g, 0.236 mmol), y la trietilamina (0.049 ml, 0.353 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,030 g, 51,4 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,18 (dd, *J* = 8,0, 6,8 Hz, 2H), 3,70 (dd, *J* = 9,0, 8,0 Hz, 2H), 3,35 (tt, *J* = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 2,82 (s, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 495,9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 131: Síntesis del Compuesto 4176, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-(piridin-2-il)azetidina-3-carboxamida

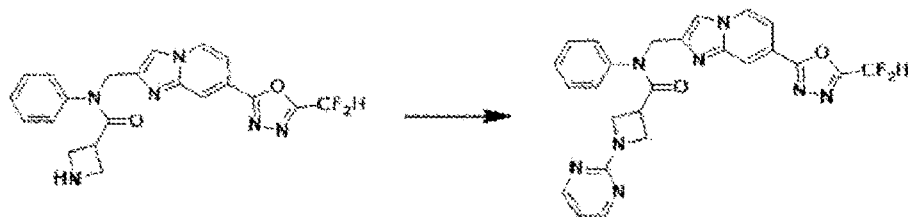


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 113, la 2-cloropiridina (0.027 g, 0.236 mmol), el carbonato de cesio (0.077 g, 0.236 mmol), y el RuPhos paladio G2 (0.005 g, 0.006 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 18 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 30%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,028 g, 47,4 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (ddd, *J* = 5,1, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,61 (ddd, *J* = 7,1, 5,1, 1,0 Hz, 1H), 6,35-6,27 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,61-3,48 (m, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 502,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 132: Síntesis del Compuesto 4177, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-(pirimidin-2-il)azetidina-3-carboxamida



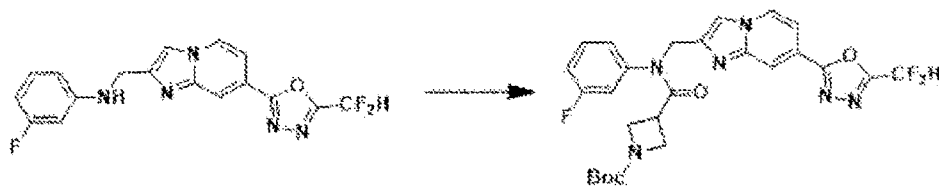
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.118 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 113, la 2-cloropirimidina (0.027 g, 0.236 mmol), y el carbonato potásico (0.033 g, 0.236 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml)/*N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.018 g, 30-4 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,28 (m, 3H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,54 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,36 (dd, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,51 (tt, *J* = 8,7, 6,5 Hz, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 503,4 (*M*⁺ + 1).

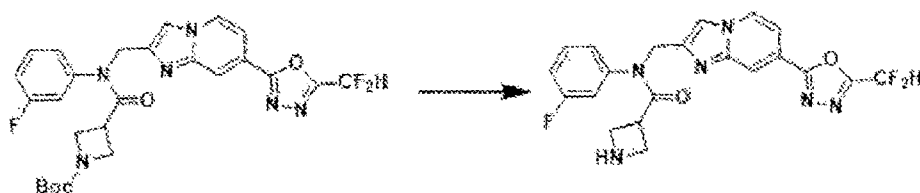
Ejemplo 133: Síntesis del Compuesto 4188, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-metilazetidina-3-carboxamida

[Paso 1] Síntesis de 3-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)(3-fluorofenil)henil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo.



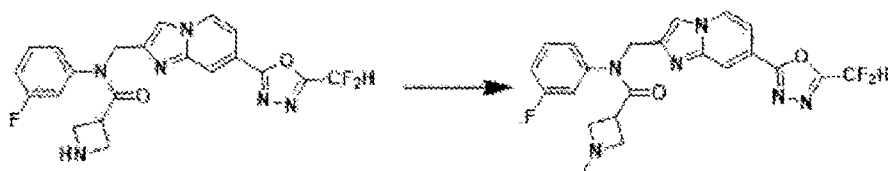
A una disolución en la que *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-3-fluoroanilina (1.500 g, 4.175 mmol) preparada en el Ejemplo 16 y la trietilamina (1.746 ml, 12.524 mmol) se disolvieron en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente, se añadió 3-(clorocarbonil)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.192 g, 5.427 mmol) preparado en el paso 1 del Ejemplo 113 y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 5 % a 60 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (1.200 g, 53.0 %) como un sólido amarillo.

[Paso 2] Síntesis de *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida



El 4-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.700 g, 1.290 mmol) preparado en el paso 1, y el ácido trifluoroacético (1.976 ml, 25,806 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (0,570 g, 99,9 %) en forma de gel marrón sin purificación adicional.

[Paso 3] Síntesis del Compuesto 4188

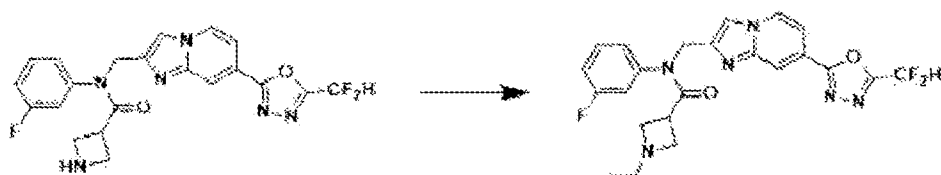


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2, el formaldehído (0.007 g, 0.226 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.113 mmol), y el triacetoxiborohidruro de sodio (0.072 g, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa y, a continuación, se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,016 g, 31,0 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,30 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,14-6,80 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 457,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 134: Síntesis del Compuesto 4189, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-etil-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida

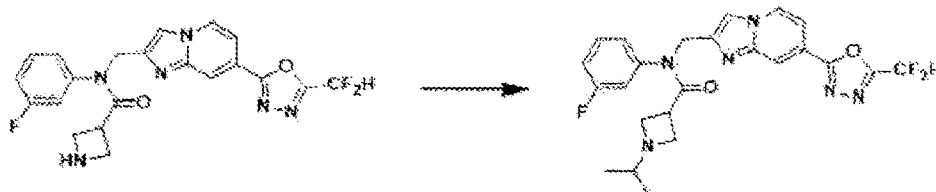


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.060 g, 0.136 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, el acetaldehído (0.012 g, 0.271 mmol), ácido acético (0.008 ml, 0.136 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0,086 g, 0.407 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,021 g, 32,9 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,30 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,14-6,78 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,59 (s, 1H), 1,68 (s, 5H);

LRMS (ES) m/z 471,5 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 135: Síntesis del Compuesto 4190, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-isopropilazetidina-3-carboxamida

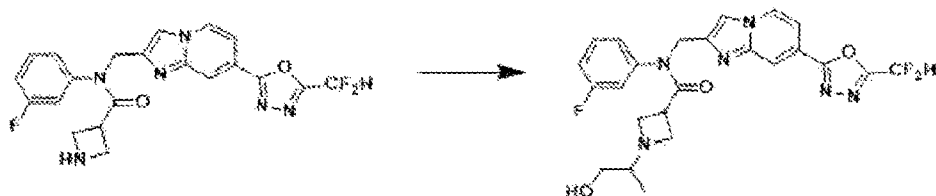


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.060 g, 0.136 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la propan-2-ona (0.016 g, 0.271 mmol), el ácido acético (0.008 ml, 0.136 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.086 g, 0.407 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,025 g, 38,0 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (dd, $J = 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (td, $J = 8,3, 6,3$ Hz, 1H), 7,14-6,80 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 0,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 485,5 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 136: Síntesis del Compuesto 4191, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(1-hidroxipropan-2-il)azetidina-3-carboxamida

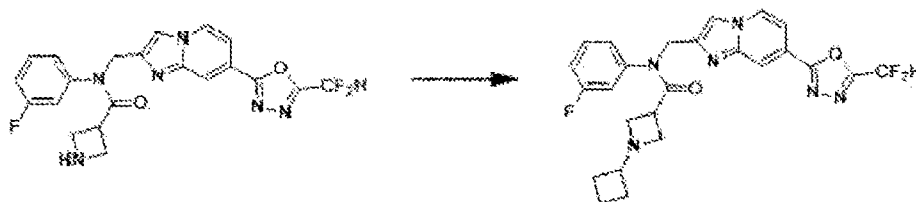


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, 1-hidroxipropan-2-ona (0.017 g, 0.226 mmol), ácido acético (0.006 mL, 0.113 mmol), y triacetoxiborohidruro sódico (0,072 g, 0,339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,020 g, 35,4 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (dd, $J = 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,13-6,81 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,60-3,45 (m, 4H), 3,43-3,30 (m, 3H), 2,62 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 501,4 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 137: Síntesis del Compuesto 4192, 1-ciclobutil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida

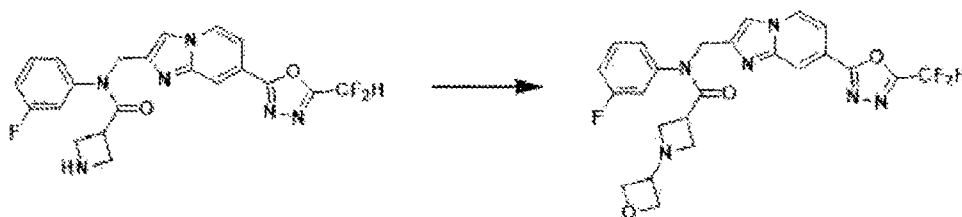


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la ciclobutanona (0.016 g, 0.226 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.113 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.072 g, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 42.8 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,2, 6,2 Hz, 1H), 7,12-6,81 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,23 (d, *J* = 61,3 Hz, 5H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,86-1,59 (m, 5H);

LRMS (ES) *m/z* 497,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 138: Síntesis del Compuesto 4193, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(oxetan-3-il)azetidina-3-carboxamida

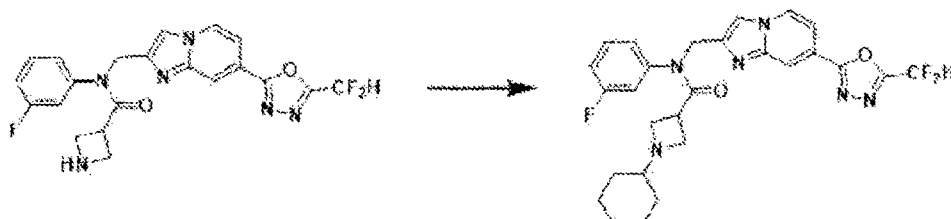


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la oxetan-3-ona (0.016 g, 0.226 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.113 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.072 g, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,032 g, 56,8 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,2, 6,2 Hz, 1H), 7,14-6,79 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 4,67 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,49 (dd, *J* = 6,7, 5,2 Hz, 2H), 3,74 (ddd, *J* = 11,9, 6,7, 5,2 Hz, 1H), 3,44-3,32 (m, 3H), 3,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 499,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 139: Síntesis del Compuesto 4194, 1-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida

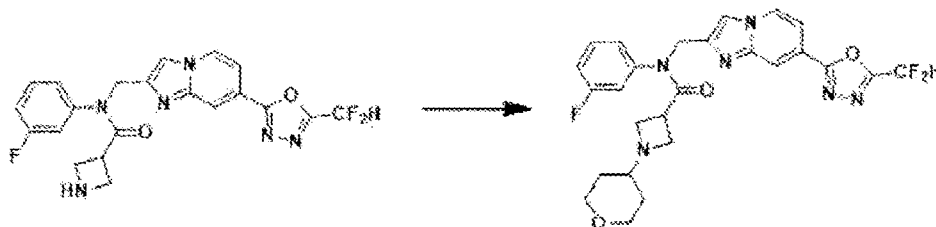


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la ciclohexanona (0.022 g, 0.226 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.113 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.072 g, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.034 g, 57,4 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (dt, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,14-6,78 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,45 (d, *J* = 29,4 Hz, 5H), 2,28 (s, 1H), 1,74 (d, *J* = 10,1 Hz, 4H), 1,61 (s, 1H), 1,23-1,05 (m, 5H);

LRMS (ES) *m/z* 525,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 140: Síntesis del Compuesto 4195, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidina-3-carboxamida

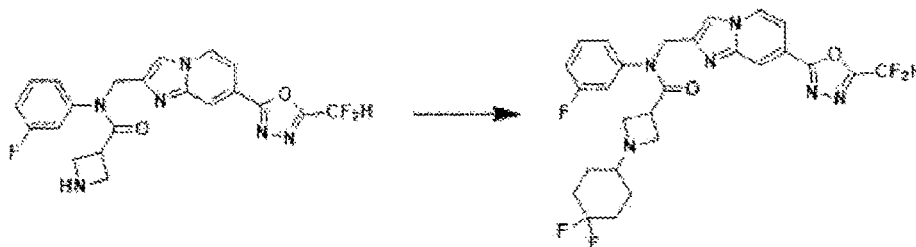


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la tetrahidro-4H-piran-4-ona (0.023 g, 0.226 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.113 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.072 g, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.015 g, 25,2 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (dt, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,13-6,79 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,92 (dt, *J* = 11,6, 3,7 Hz, 2H), 3,41-3,15 (m, 7H), 2,36-2,22 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,31 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 527,5 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 141: Síntesis del Compuesto 4196, 1-(4,4-Difluorociclohexil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida

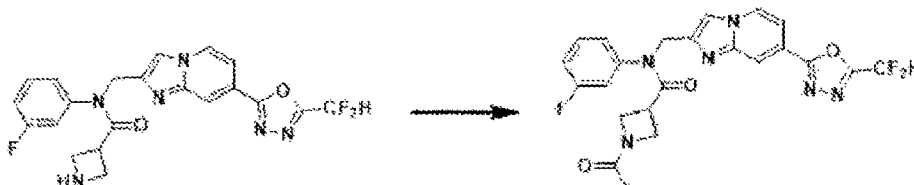


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.030 g, 0.226 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.113 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.072 g, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.021 g, 33,1%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,15-6,77 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,34-3,12 (m, 5H), 2,22 (s, 1H), 2,00 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 2H), 1,69 (c, *J* = 17,0, 15,4 Hz, 4H), 1,40 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 561,3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 142: Síntesis del Compuesto 4197, 1-acetil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida

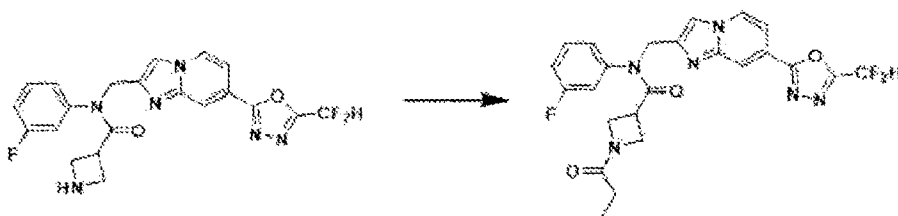


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, el cloruro de acetilo (0.016 ml, 0.226 mmol), y la trietilamina (0.047 ml, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 43.8%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 7,18-6,77 (m, 4H), 5,15-4,97 (m, 2H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,5, 6,4 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,38 (tt, *J* = 8,9, 6,3 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 485,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 143: Síntesis del Compuesto 4198, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-isopropillazetidina-3-carboxamida

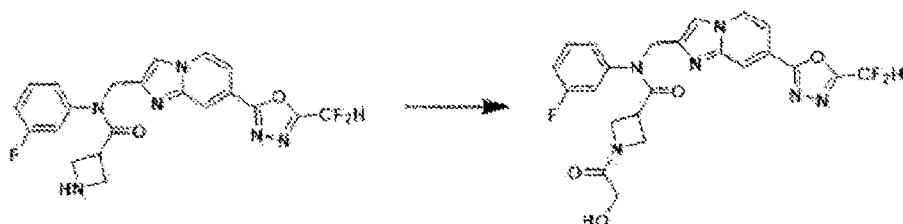


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, el cloruro de propionilo (0.021 g, 0.226 mmol), y la trietilamina (0.047 ml, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.027 g, 47.9%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17-6,81 (m, 4H), 5,14-4,97 (m, 2H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,38 (tt, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 499,5 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 144: Síntesis del Compuesto 4199, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(2-hidroxiacetil)azetidina-3-carboxamida

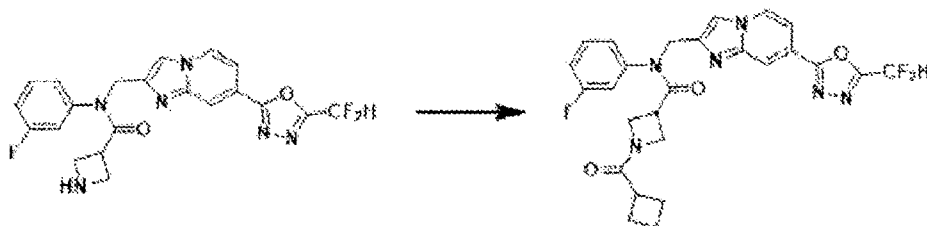


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, el cloruro de 2-hidroxiacetílico (0.021 g, 0.226 mmol), y la trietilamina (0.047 ml, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 m.) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 21.2%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (dt, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,18-6,79 (m, 4H), 5,05 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,03-3,81 (m, 4H), 3,49 (ddd, *J* = 15,2, 8,9, 6,3 Hz, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 501,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 145: Síntesis del Compuesto 4200, 1-(ciclobutanocarbonyl)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida

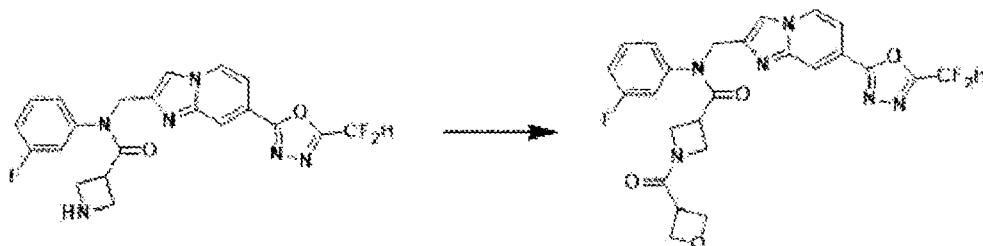


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, el cloruro de ciclobutanocarbonyl (0.027 g, 0.226 mmol), y la trietilamina (0.047 ml, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.038 g, 64.1%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,17-6,77 (m, 4H), 5,15-4,96 (m, 2H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,04 (dd, *J* = 9,4, 6,5 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,38 (ddd, *J* = 15,1, 8,9, 6,3 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 9,4, 7,6 Hz, 1H), 2,28 (dp, *J* = 27,9, 9,2, 8,8 Hz, 3H), 2,13-1,90 (m, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 525,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 146: Síntesis del Compuesto 4201, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(oxetano-3-carbonil)azetidina-3-carboxamida

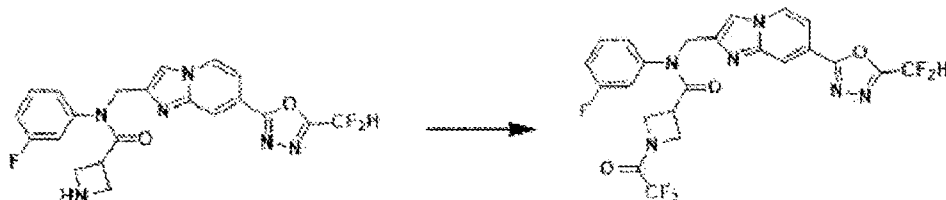


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, el cloruro de oxetano-3-carbonilo (0.027 g, 0.226 mmol), y la trietilamina (0.047 ml, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.033 g, 55.5%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,0, 6,1 Hz, 1H), 7,17-6,79 (m, 4H), 5,14-4,98 (m, 2H), 4,90 (dd, *J* = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,83 (dd, *J* = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,72 (ddd, *J* = 12,0, 8,6, 5,8 Hz, 2H), 4,36 (dd, *J* = 8,1, 6,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 3,89-3,71 (m, 3H), 3,39 (tt, *J* = 8,8, 6,3 Hz, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 527,1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 147: Síntesis del Compuesto 4202, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidina-3-carboxamida

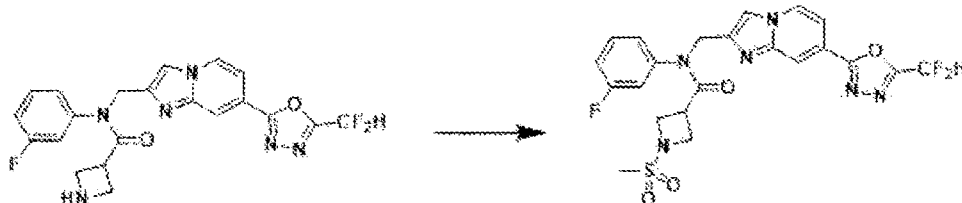


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.060 g, 0.136 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentano-2,4-diona (0.056 g, 0.271 mmol), y la trietilamina (0.057 ml, 0.407 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.031 g, 42.5%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,44 (td, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,15 (tdd, *J* = 8,3, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,11-6,81 (m, 3H), 5,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,33-4,12 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,53 (tt, *J* = 9,1, 6,5 Hz, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 539,0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 148: Síntesis del Compuesto 4203, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)azetidina-3-carboxamida

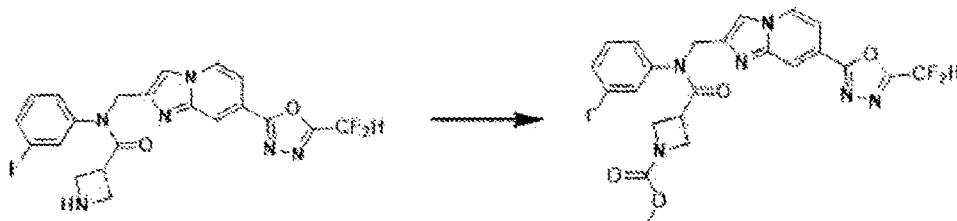


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.060 g, 0.136 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, el cloruro de metanosulfonilo (0.021 ml, 0.271 mmol), y la trietilamina (0.057 ml, 0.407 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.030 g, 42.5%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,10-6,79 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 4,17 (dd, $J = 8,1, 7,1$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,49-3,35 (m, 1H), 2,91 (s, 3H);

5 LRMS (ES) m/z 521,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 149: Síntesis del Compuesto 4204, 3-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(3-fluorofenil)carbamoyl)azetidina-1-carboxilato de metilo

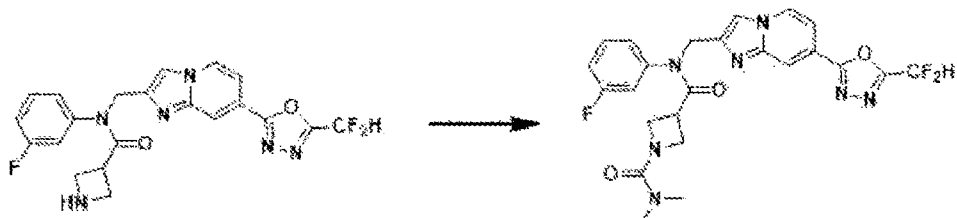


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, cloridato carbono de metilo (0.021 g, 0.226 mmol), y la trietilamina (0.047 ml, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , $20 \times 20 \times 1$ mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.031 g, 54.8%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37-8,33 (m, 1H), 8,26 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (td, $J = 8,3, 6,2$ Hz, 1H), 7,17-6,78 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,78 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (tt, $J = 8,9, 6,4$ Hz, 1H);

25 LRMS (ES) m/z 501,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 150: Síntesis del Compuesto 4205, *N*3-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*3-(3-fluorofenil)-*N*1,*N*1-dimetilazetidina-1,3-dicarboxamida

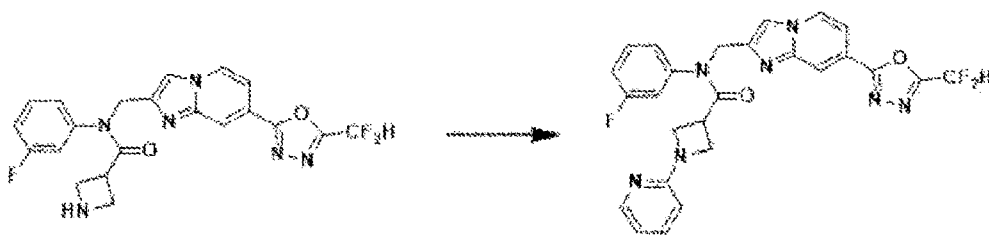


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, el cloruro dimetilcarbámico (0.024 g, 0.226 mmol), y la trietilamina (0.047 ml, 0.339 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , $20 \times 20 \times 1$ mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 41.4%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (dd, $J = 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,40 (td, $J = 8,3, 6,3$ Hz, 1H), 7,15-6,77 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,17 (dd, $J = 8,0, 6,7$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,36 (tt, $J = 8,9, 6,7$ Hz, 1H), 2,82 (s, 6H);

45 LRMS (ES) m/z 514,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 151: Síntesis del Compuesto 4206, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(piridin-2-il)azetidina-3-carboxamida

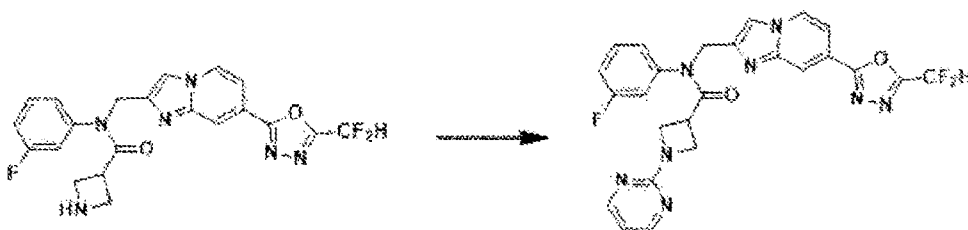


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la 2-cloropiridina (0.026 g, 0.226 mmol), el carbonato de cesio (0.074 g, 0.226 mmol), y el RuPhos paladio G2 (0.004 g, 0.006 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 100°C durante 18 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 30%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 20.4%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36-8,30 (m, 1H), 8,24 (ddd, *J* = 7,1, 6,0, 1,0 Hz, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 5,1, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,15-6,81 (m, 4H), 6,62 (ddd, *J* = 7,2, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 520,5 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 152: Síntesis del Compuesto 4207, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(pirimidin-2-il)azetidina-3-carboxamida

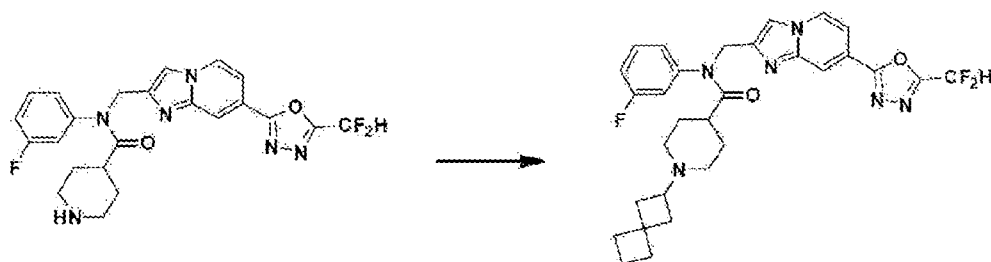


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0.050 g, 0.113 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la 2-cloropirimidina (0.026 g, 0.226 mmol), y el carbonato potásico (0.031 g, 0.226 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml)/*N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en el concentrado obtenido eliminando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, el producto obtenido se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.041 g, 69.7%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35-8,29 (m, 3H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 8,2, 6,3 Hz, 1H), 7,16-6,80 (m, 4H), 6,56 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,36 (dd, *J* = 8,6, 6,5 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,54 (tt, *J* = 8,7, 6,4 Hz, 1H);

LRMS (ES) *m/z* 521,4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 153: Síntesis del Compuesto 4618, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(espiro[3.3]heptan-2-il)piperidina-4-carboxamida

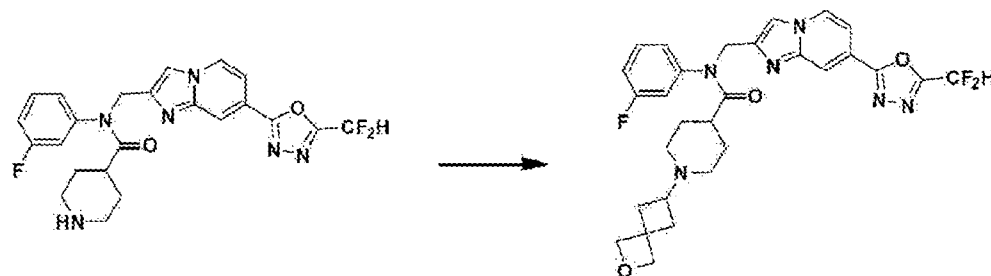


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.040 g, 0.085 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la espiro[3.3]heptan-2-ona (0.019 g, 0.170 mmol), el ácido acético (0.011 ml, 0.085 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.054 g, 0.255 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.020 g, 41.7%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 14,6, 8,2 Hz, 1H), 7,14-6,79 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 3,13 (d, J = 41,6 Hz, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,89 (dt, J = 53,6, 40,7 Hz, 12H), 1,57-1,37 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 565,5 (M⁺+1).

Ejemplo 154: Síntesis del Compuesto 4619, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)piperidina-4-carboxamida

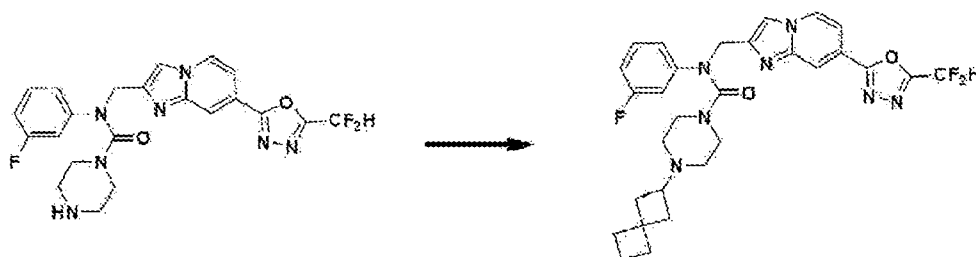


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida (0.040 g, 0.085 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 93, la 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona (0.019 g, 0.170 mmol), el ácido acético (0.005 ml, 0.085 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.054 g, 0.255 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.020 g, 41.5%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 14,5, 8,1 Hz, 1H), 7,14-6,79 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,30 (d, J = 47,7 Hz, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,96-1,77 (m, 2H), 1,50 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 568,2 (M⁺+1).

Ejemplo 155: Síntesis del Compuesto 4620, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(espiro[3.3]heptan-2-il)piperidina-4-carboxamida

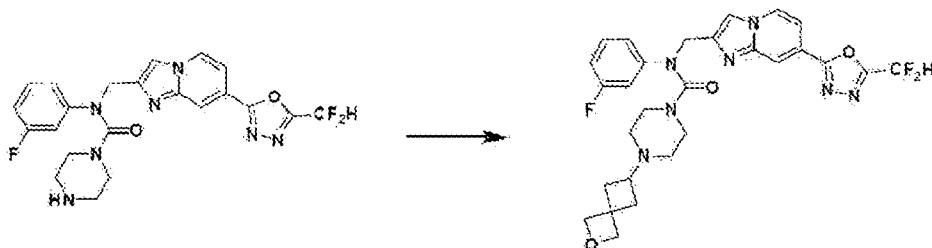


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.040 g, 0.085 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la espiro[3.3]heptan-2-ona (0.019 g, 0.170 mmol), el ácido acético (0.005 ml, 0.085 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.054 g, 0.255 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.020 g, 41.7%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,09-6,76 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 3,33 (s, 4H), 2,14 (d, J = 27,7 Hz, 6H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,82 (dt, J = 8,1, 6,0 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 566,4 (M⁺+1).

Ejemplo 156: Síntesis del Compuesto 4621, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)piperidin-4-carboxamida



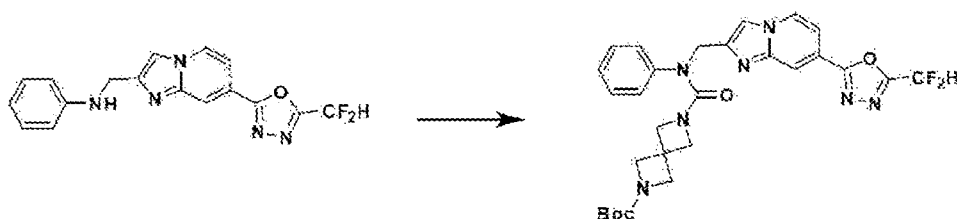
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxamida (0.040 g, 0.085 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 54, la 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona (0.019 g, 0.170 mmol), el ácido acético (0.005 ml, 0.085 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.054 g, 0.255 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.020 g, 41.5%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,09-6,75 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,30 (s, 4H), 2,46 (s, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,25-2,04 (m, 3H), 1,95 (d, J = 17,0 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 568,0 (M⁺+1).

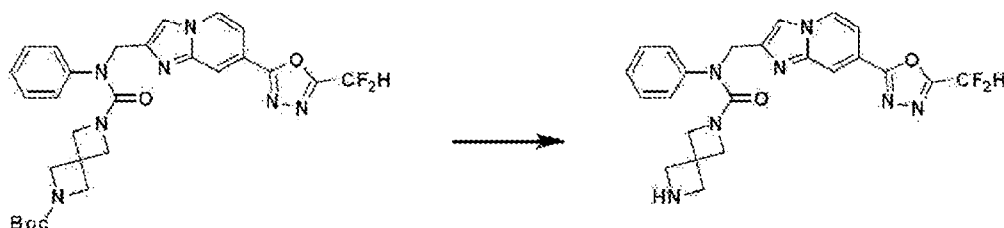
Ejemplo 157: Síntesis del Compuesto 4625, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-6-metil-*N*-fenil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxamida

[Paso 1] Síntesis de 6-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo



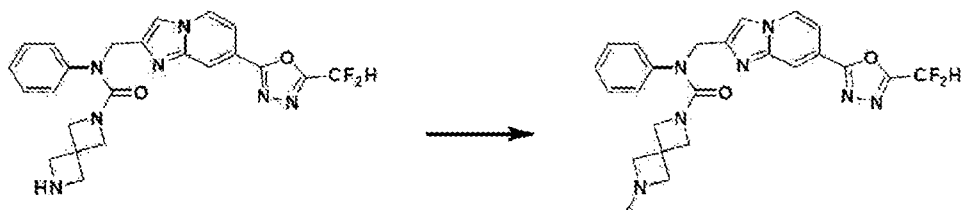
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)anilina (0.200 g, 0.586 mmol) preparada en el Ejemplo 14, el 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo (0.081 g, 0.410 mmol), el trifosgeno (0.174 g, 0.586 mmol), y la *N,N*-diisopropiletilamina (0.510 ml, 2.930 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml), y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 60 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.210 g, 63.4 %) como un sólido marrón.

[Paso 2] Síntesis de *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxamida



El 6-(((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(fenil)carbamoil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo (0.210 g, 0.371 mmol) preparado en el paso 1 y el ácido trifluoroacético (0.569 ml, 7.426 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (0.172 g, 99.5 %) en forma de gel amarillo sin purificación adicional.

[Paso 3] Síntesis del Compuesto 4625



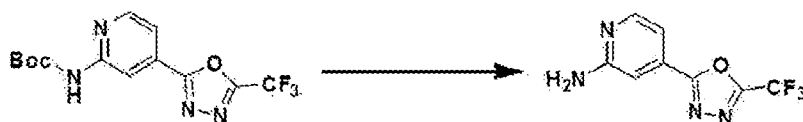
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxamida (0.172 g, 0.370 mmol) preparada en el paso 2, el formaldehído (0.022 g, 0.739 mmol), el ácido acético (0.021 ml, 0.370 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.235 g, 1.109 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 20%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.100 g, 56.4%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,19 (dt, J = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 54,3, 49,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,18 (s, 4H), 2,21 (s, 3H);

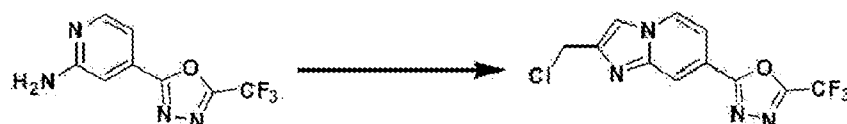
LRMS (ES) m/z 480,3 (M⁺+1).

Ejemplo 158: Síntesis del Compuesto 6892, 4-((3-fluorofenil)((7-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo**[Paso 1] Síntesis de (4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo**

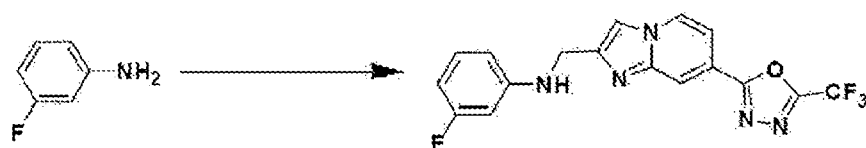
El (4-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (2.600 g, 10.306 mmol) preparado en el paso 2 del Ejemplo 2 y la trietilamina (14.365 ml, 103.064 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (150 ml), y se añadió anhídrido trifluoroacético (7.279 ml, 51.532 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 16 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se vertieron acetato de etilo (30 ml) y hexano (100 ml) en el concentrado, se suspendió, y se filtró para obtener un sólido, y el sólido obtenido se lavó con hexano y se secó para obtener el compuesto del título (1.500 g, 44.1 %) como un sólido blanco.

[Paso 2] Síntesis de 4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina

El (4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (1.500 g, 4.542 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en diclorometano (70 ml). A continuación, se añadió ácido trifluoroacético (6.956 ml, 90.835 mmol) a 0°C, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras eliminar el solvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (50 ml) en el concentrado y se suspendió, seguido de filtración para obtener un sólido. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (1.030 g, 98.5 %) como sólido amarillo.

[Paso 3] Síntesis de 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol

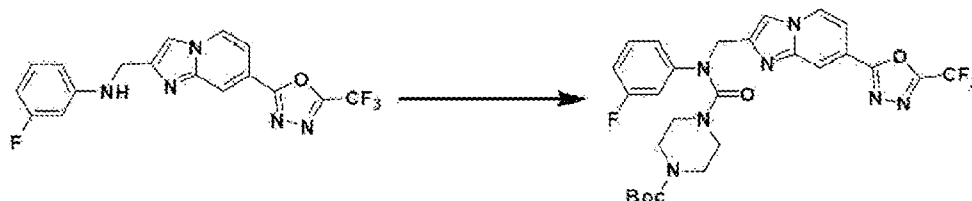
La 4-(5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina (1.100 g, 4.779 mmol) preparada en el paso 2, la 1,3-dicloropropan-2-ona (1.214 g, 9.559 mmol), e carbonato de hidrógeno sódico (2.008 g, 23.897 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (60 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas y después se bajó la temperatura a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar sólidos, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 5% a 70%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,850 g, 58,8%) como un sólido de color beige.

[Paso 4] Síntesis de 3-Fluoro-N-((7-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)anilina

Se disolvieron 3-(2-(Clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.311 g, 1.028 mmol) preparado en el paso 3, la 3-fluoroanilina (0.228 g, 2.055 mmol), el carbonato potásico (0.213 g, 1.541 mmol), y el yoduro potásico (0.085 g, 0.514 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 60°C durante 18 horas. A continuación, se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa de cloruro de *N*-amonio en la mezcla de

reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0% a 50%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.050 g, 12.9%) como un sólido amarillo.

[Paso 5] Síntesis del Compuesto 6892



El 3-Fluoro-*N*-((7-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)anilina (0.050 g, 0.133 mmol) preparada en el paso 4, el bis(triclorometil)carbonato (0.039 g, 0.133 mmol), y la *N,N*-diisopropiletilamina (0.115 ml, 0.663 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,032 g, 0,172 mmol) y se siguió agitando a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; acetato de etilo/hexano = 0% a 100%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.040 g, 51.3%) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 7,14 (ddt, J = 8,0, 5,3, 2,3 Hz, 2H), 6,86 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,28 (qd, J = 6,2, 5,0, 2,5 Hz, 8H), 1,42 (s, 10H);

LRMS (ES) m/z 591,1 (M⁺+1).

Protocolo de medición y análisis de la actividad de los compuestos de la presente invención

<Ejemplo 1 Experimental> Ensayo de inhibición de la actividad enzimática HDAC in vitro

Para confirmar la selectividad de los compuestos representados por Fórmula I Química de la presente invención a HDAC6 mediante experimentos de inhibición de la actividad enzimática de HDAC1 y HDAC6, se realizó un experimento de comparación utilizando el material que ya se ha desarrollado como grupo de control.

La actividad de la enzima HDAC se midió utilizando el kit fluorimétrico HDAC para el descubrimiento de fármacos (Enzo Life Sciences, Inc., BML-AK511, 516). Para el ensayo de actividad enzimática de HDAC1, se utilizó HDAC1 recombinante humana (BML-SE456) como fuente enzimática y Fluor de Lys®-SIRT1 (BNL-KI177) como sustrato. Tras dispensar compuestos diluidos al quíntuplo en una placa de 96 pocillos, se añadieron 0.3 µg de enzima y 10 µM de sustrato a cada pocillo de la placa y se dejaron reaccionar a 30 °C durante 60 minutos. A continuación, se añadió Fluor de Lys® Developer II (BML-KI176) y se hizo reaccionar durante 30 minutos para completar la reacción, y después se midieron los valores de fluorescencia (Ex 360, Em 460) utilizando un lector multiplaca (Flexstation 3, Molecular Device). Las enzimas HDAC6 se probaron utilizando HDAC6 recombinante humana (382180) de Calbiochem Inc, según el mismo protocolo que el método de ensayo de la actividad enzimática de HDAC1. Con respecto a los valores de los resultados finales, se calcularon los respectivos valores IC₅₀ utilizando el programa GraphPad Prism 4.0, y los resultados de los mismos se resumieron en la Tabla 5 a continuación.

[Tabla 5] Resultados del ensayo de inhibición de la actividad enzimática HDAC

Ejemplo	Compuestos	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Selectividad HDAC6 (pliegue)
1	3009	>50.000	79,2	631
2	3585	>50.000	129,5	386
3	3586	>50.000	330,4	151
4	3587	>50.000	334,4	150
5	3588	>50.000	244,1	205
6	3589	>50.000	530,3	94
7	3590	>50.000	432,0	116

ES 2 991 287 T3

Ejemplo	Compuestos	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Selectividad HDAC6 (pliegue)
8	3591	>50.000	1,064	47
9	3592	>50.000	457,4	109
10	3593	>50.000	261,4	191
11	3594	>50.000	564,4	89
12	3595	>50.000	444,5	112
13	3596	>50.000	312,9	160
14	3668	>50.000	167,4	299
15	3669	>50.000	117,4	426
16	3670	>50.000	221,2	226
17	3671	>50.000	157,0	318
18	3672	>50.000	107,7	464
19	3673	>50.000	400,2	125
20	3674	>50.000	390,8	128
21	3675	>50.000	124,8	401
22	3676	>50.000	141,4	354
23	3677	>50.000	255,0	196
24	3678	>50.000	294,0	170
25	3679	>50.000	146,8	341
26	3719	>50.000	211,1	237
27	3720	>50.000	412,6	121
28	3721	>50.000	406,5	123
29	3722	>50.000	287,3	174
30	3723	>50.000	240,1	174
31	3724	>50.000	892,7	56
32	3725	>50.000	177,4	282
33	3782	>50.000	67,6	740
34	3783	>50.000	71,8	696
35	3784	>50.000	68,8	727
36	3785	>50.000	114,3	437
37	4033	>50.000	93,0	538
38	4034	>50.000	103,0	485
39	4035	>50.000	297,5	160
40	4036	>50.000	155,7	321
41	4037	>50.000	123,9	404
42	4038	>50.000	130,8	382
43	4039	>50.000	147,8	338
44	4040	>50.000	118,8	421
45	4041	>50.000	259,2	193
46	4042	>50.000	254,2	197
47	4043	>50.000	165,6	302

Ejemplo	Compuestos	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Selectividad HDAC6 (pliegue)
48	4044	>50.000	130,2	384
49	4045	>50.000	127,5	392
50	4046	>50.000	125,0	400
51	4047	>50.000	125,0	400
52	4048	>50.000	246,8	203
53	4049	>50.000	92,5	539
54	4083	>50.000	464,9	108
55	4084	>50.000	272,5	183
56	4085	>50.000	214,2	233
57	4086	>50.000	201,1	249
58	4087	>50.000	233,4	214
59	4088	>50.000	320,3	156
60	4089	>50.000	442,8	113
61	4090	>50.000	231,9	216
62	4091	>50.000	257,3	194
63	4092	>50.000	266,8	187
64	4093	>50.000	195,2	256
65	4094	>50.000	232,4	215
66	4095	>50.000	270,4	185
67	4096	>50.000	4.13,4	121
68	4097	>50.000	149,4	335
69	4098	>50.000	153,8	325
70	4099	>50.000	138,7	360
71	4100	>50.000	468,4	107
72	4101	>50.000	107,8	464
73	4102	>50.000	305,3	164
74	4103	>50.000	200,8	249
75	4115	>50.000	353,6	141
76	4116	>50.000	314,0	159
77	4117	>50.000	376,9	133
78	4118	>50.000	331,8	151
79	4119	>50.000	402,4	124
80	4120	>50.000	509,1	98
81	4121	>50.000	411,4	122
82	4122	>50.000	353,0	142
83	4123	>50.000	306,6	163
84	4124	>50.000	340,9	147
85	4125	>50.000	329,2	152
86	4126	>50.000	403,8	124
87	4127	>50.000	612,2	82

ES 2 991 287 T3

Ejemplo	Compuestos	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Selectividad HDAC6 (pliegue)
88	4128	>50.000	315,3	159
89	4129	>50.000	401,5	125
90	4130	>50.000	375,4	133
91	4131	>50.000	547,0	91
92	4132	>50.000	655,2	76
93	4137	>50.000	176,9	283
94	4138	>50.000	171,2	292
95	4139	>50.000	124,0	403
96	4140	>50.000	203,1	246
97	4141	>50.000	244,6	204
98	4142	>50.000	214,1	234
99	4143	>50.000	149,3	335
100	4144	>50.000	242,7	206
101	4145	>50.000	230,1	217
102	4146	>50.000	243,0	206
103	4147	>50.000	395,9	126
104	4149	>50.000	149,4	335
105	4150	>50.000	214,0	234
106	4151	>50.000	203,9	245
107	4152	>50.000	204,1	245
108	4153	>50.000	137,9	363
109	4154	>50.000	229,1	218
110	4155	>50.000	352,0	142
111	4156	>50.000	139,1	359
112	4157	>50.000	163,5	306
113	4158	>50.000	446,7	112
114	4159	>50.000	425,0	118
115	4160	>50.000	202,1	247
116	4161	>50.000	223,2	224
117	4162	>50.000	358,3	140
118	4163	>50.000	410,5	122
119	4164	>50.000	340,3	147
120	4165	>50.000	413,2	121
121	4166	>50.000	254,0	197
122	4167	>50.000	447,0	112
123	4168	>50.000	399,6	125
124	4169	>50.000	815,3	61
125	4170	>50.000	347,2	144
126	4171	>50.000	355,3	141
127	4172	>50.000	271,8	184

Ejemplo	Compuestos	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Selectividad HDAC6 (pliegue)
128	4173	>50.000	312,2	160
129	4174	>50.000	298,4	168
130	4175	>50.000	380,6	131
131	4176	>50.000	250,8	199
132	4177	>50.000	244,4	205
133	4188	>50.000	373,3	134
134	4189	>50.000	158,6	315
135	4190	>50.000	126,5	395
136	4191	>50.000	134,1	373
137	4192	>50.000	110,6	452
138	4193	>50.000	138,6	361
139	4194	>50.000	132,0	379
140	4195	>50.000	191,9	261
141	4196	>50.000	181,0	276
142	4197	>50.000	241,9	207
143	4198	>50.000	184,6	271
144	4199	>50.000	250,1	200
145	4200	>50.000	219,7	228
146	4201	>50.000	282,7	177
147	4202	>50.000	182,4	274
148	4203	>50.000	169,7	295
149	4204	>50.000	186,8	268
150	4205	>50.000	143,8	348
151	4206	>50.000	138,5	361
152	4207	>50.000	167,8	298
153	4618	>50,000	162	308
154	4619	>50,000	197	253
155	4620	>50,000	263	190
156	4621	>50,000	153	326
157	4625	>50,000	98	510
158	6892	>50.000	2,358	21,2

Como se muestra en la Tabla 5 anterior, se descubrió a partir de los resultados del ensayo de inhibición de la actividad para HDAC1 y HDAC6 que los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol de la presente invención, el isómero óptico de los mismos, o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos mostraron una actividad inhibidora selectiva de HDAC6 de aproximadamente 21 a aproximadamente 740 veces superior.

<Ejemplo 2 Experimental> Análisis in vitro del efecto de un inhibidor específico de HDAC6 sobre el transporte axonal mitocondrial

Se analizó el efecto de los inhibidores específicos de HDAC6 sobre el transporte axonal mitocondrial. Específicamente, para confirmar si los compuestos representados por la Fórmula I Química de la presente invención inhiben selectivamente la actividad HDAC6 y aumentan la acetilación de la tubulina, que es un sustrato principal de HDAC6, mejorando así las tasas de transporte axonal mitocondrial reducidas por el tratamiento con beta-amiloide en axones neuronales, se realizó un experimento de comparación utilizando el material ya desarrollado como grupo de control.

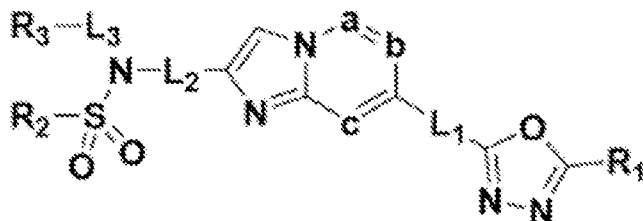
Las neuronas del hipocampo de embriones de rata Sprague-Dawley (SD) en el día embrionario 17-18 (E17-18) se cultivaron durante 7 días en una placa de cultivo recubierta de matriz extracelular para la obtención de imágenes y, a continuación, se trataron con 1M de fragmentos de péptido beta-amiloide. Después de 24 horas, el compuesto se trató el 8º día de cultivo in vitro y, 3 horas más tarde, se trató con MitoTracker Red CMXRos (Life Technologies, NY, EE.UU.) durante los últimos 5 minutos para teñir las mitocondrias. Con respecto al transporte axonal de las mitocondrias neuronales teñidas, se determinaron las tasas de transporte de cada mitocondria utilizando el software de análisis IMARIS (BITPLANE, Zurich, Suiza) tomando imágenes con un microscopio confocal (Leica 5P8; Leica Microsystems, Reino Unido) a intervalos de 1 segundo durante 1 minuto.

Como resultado, se confirmó que el compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol de la presente invención, el isómero óptico del mismo o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo mostraron un efecto de mejora en las tasas de transporte axonal mitocondrial.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química a continuación, un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula I Química]



en la Fórmula I Química anterior,

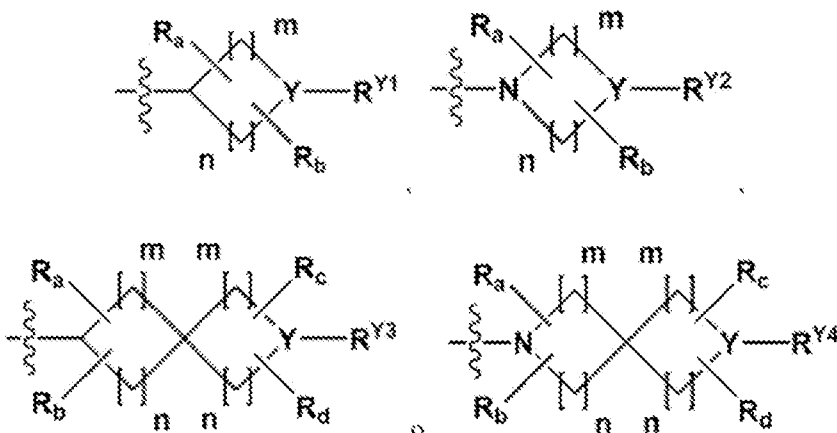
L₁, L₂ y L₃ son cada uno independientemente -(C₀-C₂alquilo)-;

a, b y c son cada uno independientemente N o CR₄, donde a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R₄ es -H, -X o -O(C₁-C₄alquilo);

Z es N, O, S, o nada (nulo), en el que cuando Z es nada (nulo), R₂ es también nada (nulo), y L₂ y L₃ están directamente unidos;

R₁ es -CX₂H o -CX₃;

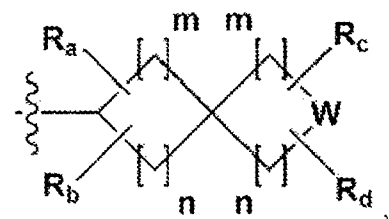
R₂ es -H, -(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-R^A, -C(=O)-OR^B o -C(=O)-NR^CR^D, en el que cuando Z es O o S, R₂ es nada (nulo); R^A es -(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-O-(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -arilo, -heteroarilo, -NR^{A1}R^{A2},



R^B a R^D son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-O-(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -arilo o -heteroarilo;

Y es N, CH, O o S(=O)₂;

cuando Y es N o CH, R^{Y1} a R^{Y4} son cada uno independientemente -H, -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquil), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -(C₁-C₄alquilo)-O-(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^{A3}R^{A4}, -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, -(C₁-C₄alquilo)-arilo, -heteroarilo, -(C₁-C₄alquilo)-heteroarilo, un grupo protector de amina, o



en el que al menos un H de $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$ y $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$ puede estar sustituido con $-X$ u $-OH$; al menos un H del arilo, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$ -arilo, heteroarilo y $-(C_1-C_4\text{alquilo})$ -heteroarilo puede estar sustituido con $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-X$, $-OH$ o $-CF_3$; $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, -heteroarilo, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$ -heteroarilo pueden contener átomos de N, O o S en el anillo; y W es NH, CH₂ u O;

cuando Y es O o S(=O)₂, R^{Y1} a R^{Y4} no son nada (nulos);

m y n son cada uno independientemente un número entero de 1, 2 o 3;

R_a a R_d son cada uno independientemente -H o $-(C_1-C_4\text{alquilo})$;

R₃ es $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, -adamantilo, -arilo o -heteroarilo, donde al menos un -H de $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, -adamantilo, -arilo o -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-NR^{A5}R^{A6}$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$, -arilo y -heteroarilo;

R^{A1} a R^{A6} son cada uno independientemente -H o $-(C_1-C_4\text{alquilo})$; y

X es F, Cl, Br o I.

2. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que en la Fórmula I Química anterior,

L₁, L₂ y L₃ son cada uno independientemente $-(C_0-C_1\text{alquilo})$;

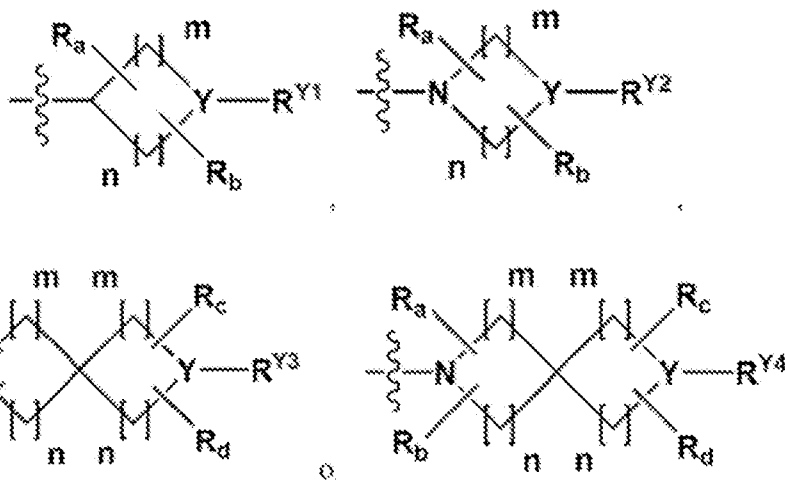
a, b y c son cada uno independientemente N o CR₄, en el que a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R₄ es -H o -X;

Z es N, O, o nada (nulo), donde cuando Z es nada (nulo), R₂ es también nada (nulo), y L₂ y L₃ están directamente unidos;

R₁ es $-CX_2H$ o $-CX_3$;

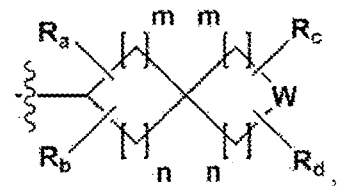
R₂ es -H, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$ o $-C(=O)-R^A$, en el que cuando Z es O, R₂ es nada (nulo);

R^A es $-NR^{A1}R^{A2}$,



Y es N, CH, O o S(=O)₂;

cuando Y es N o CH, R^{Y1} a R^{Y4} son cada uno independientemente -H, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$, -arilo, -heteroarilo, o



en el que al menos un H de $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$ y $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$ pueden estar sustituidos con $-X$ u $-OH$; al menos un H del arilo y del heteroarilo puede estar sustituido con $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-O-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-X$, $-OH$ o $-CF_3$; $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$ o -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y W es NH, CH₂ u O;

cuando Y es O o S(=O)₂, R^{Y1} a R^{Y4} no son nada (nulos);

m o n es cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

R_a a R_d son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

R_3 es -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo, en el que al menos un -H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -(C=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃, -CF₂H, -OCF₃, -NR^{A5}R^{A6}, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, o -heteroarilo;

R^{A1} a R^{A6} son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo); y

X es F, Cl o Br.

3. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que en la Fórmula I Química anterior,

L_1 y L_3 son cada uno independientemente -(C₀alquilo)-;

L_2 es -(C₁alquilo)-;

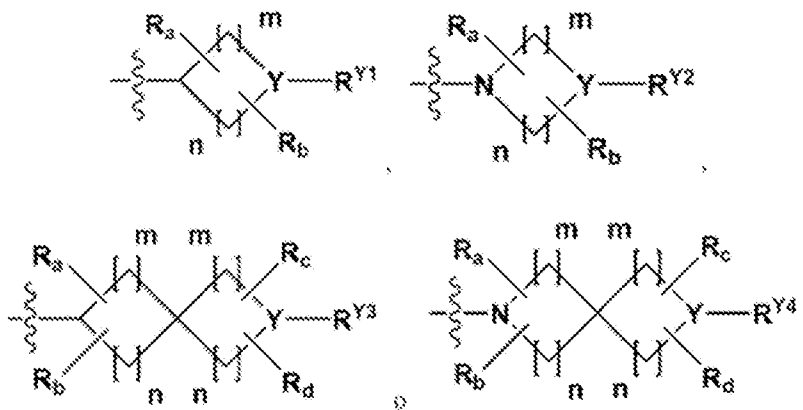
a, b y c son CR₄, en el que R_4 es -H o -X;

Z es N, O, o nada (nulo), donde cuando Z es nada (nulo), R_2 es también nada (nulo), y L_2 y L_3 están directamente unidos;

R_1 es -CF₂H o -CF₃;

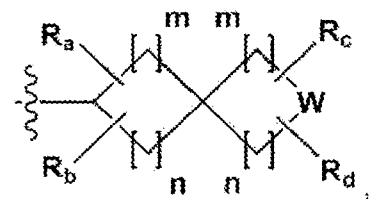
R_2 es -H o -C(=O)-R^A, en el que Z es O, R_2 es nada (nulo);

R^A es



Y es N;

R^{Y1} a R^{Y4} son cada uno independientemente -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^{A3}R^{A4}, -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -heteroarilo, o



en el que al menos un H de -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo) y -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo) pueden estar sustituidos con -X u -OH; al menos un H del heteroarilo puede estar sustituido con -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -X, -OH o -CF₃; -(C₂-C₆heterocicloalquilo) o -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y W es CH₂ u O;

m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

R_a a R_d son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

R_3 es -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo, en el que al menos un -H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido cada uno independientemente con -X, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -(C=O)-(C₁-C₄alquilo), -CF₃, o -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo);

R^{A1} a R^{A6} son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo); y

X es F o Cl.

4. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que en la Fórmula I Química anterior,

L₁, L₂ o L₃ son cada uno independientemente -(C₀-C₁alquilo)-;

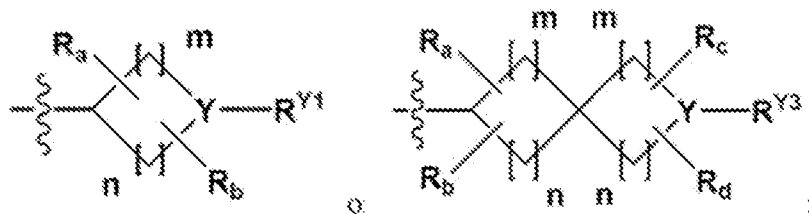
a, b y c son cada uno independientemente N o CR₄, en el que a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R₄ es -H o -X;

Z es N;

5 R₁ es -CX₂H o -CX₃;

R₂ es -C(=O)-R^A;

R^A es

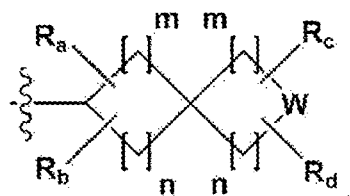


10

Y es N, CH, O o S(=O)₂;

cuando Y es N o CH, R^{Y1} y R^{Y3} son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^{A3}R^{A4}, -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, -heteroarilo, o

15



en el que al menos un H de -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo) y -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo) pueden estar sustituidos con -X u -OH; al menos un H del arilo y del heteroarilo puede estar sustituido con -(C₁-C₄alquilo), -O-(C₁-C₄alquilo), -X, -OH o -CF₃; -(C₂-C₆heterocicloalquilo) o -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y W es NH, CH₂ u O;

20

cuando Y es O o S(=O)₂, R^{Y1} y R^{Y3} no son nada (nulos);

m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

R_a a R_d son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

25

R₃ es -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo, donde al menos un -H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo y -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃, -CF₂H, -OCF₃, -NR^{A5}R^{A6}, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, o -heteroarilo;

R^{A3} a R^{A6} son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo); y

30

X es F, Cl o Br.

5. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que en la Fórmula I Química anterior,

35

L₁, L₂ y L₃ son cada uno independientemente -(C₀-C₁alquilo)-;

a, b y c son cada uno independientemente N o CR₄, en el que a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R₄ es -H o -X;

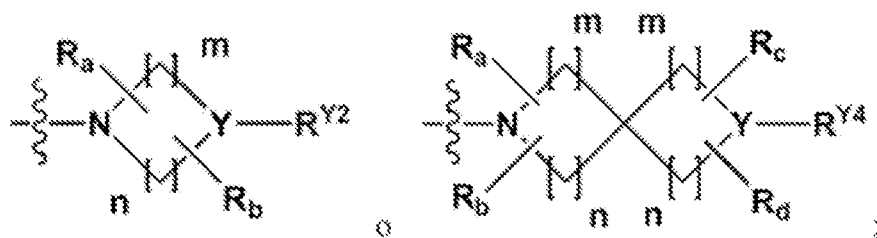
Z es N;

R₁ es -CX₂H o -CX₃;

40

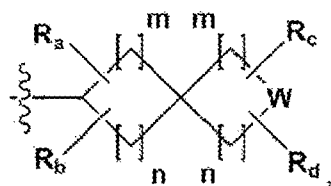
R₂ es -C(=O)-R^A;

R^A es -NR^{A1}R^{A2};



Y es N, CH, O o S(=O)₂;

cuando Y es N o CH, R^{Y2} y R^{Y4} son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^{A3}R^{A4}, -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, -heteroarilo, o



en el que al menos un H de -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo) y -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo) pueden estar sustituidos con -X u -OH; al menos un H del arilo o heteroarilo puede estar sustituido con -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -X, -OH o -CF₃; -(C₂-C₆heterocicloalquilo) o -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y W es NH, CH₂ u O;

cuando Y es O o S(=O)₂, R^{Y2} y R^{Y4} no son nada (nulos);

m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

R_a a R_d son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

R₃ es -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo, donde al menos un -H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo y -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃, -CF₂H, -OCF₃, -NR^{A5}R^{A6}, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, o -heteroarilo;

R^{A1} a R^{A6} son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo); y

X es F, Cl o Br.

6. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que en la Fórmula I Química anterior,

L₁, L₂ son L₃ cada uno independientemente -(C₀-C₁alquilo)-;

a, b y c son cada uno independientemente N o CR₄, en el que a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R₄ es -H o -X;

Z es N, O, o nada (nulo), en el que cuando Z es nada (nulo), R₂ es también nada (nulo), y L₂ y L₃ están directamente unidos;

R₁ es -CX₂H o -CX₃;

R₂ es -H, -(C₁-C₄alquilo), en el que cuando Z es O, R₂ es nada (nulo);

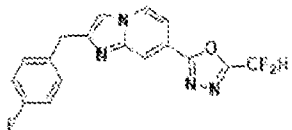
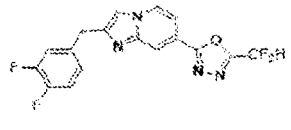
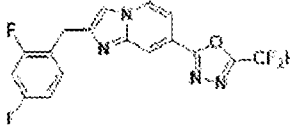
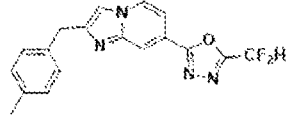
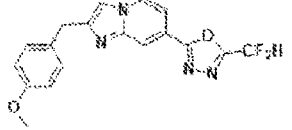
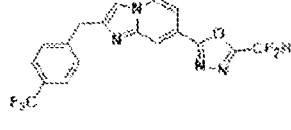
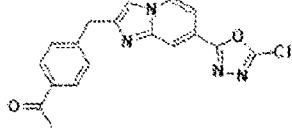
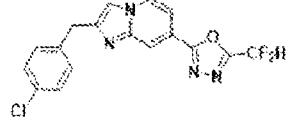
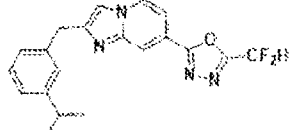
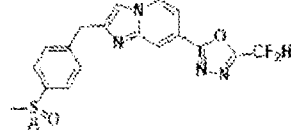
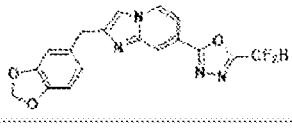
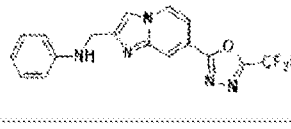
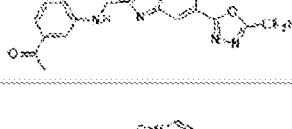
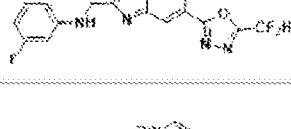
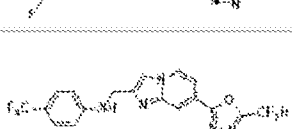
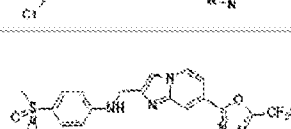
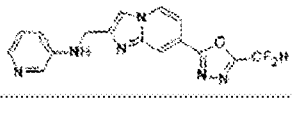
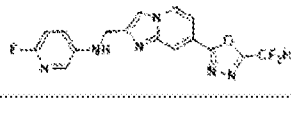
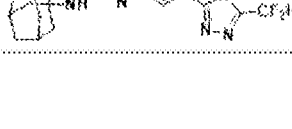
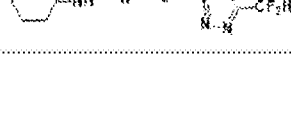
R₃ es -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo o -heteroarilo, en el que al menos un -H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -adamantilo, -arilo y -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃, -CF₂H, -OCF₃, -NR^{A5}R^{A6}, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, o -heteroarilo;

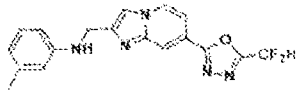
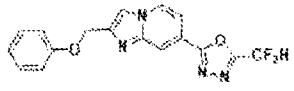
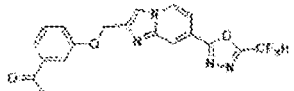
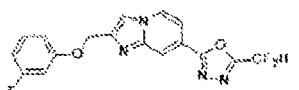
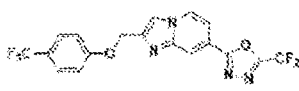
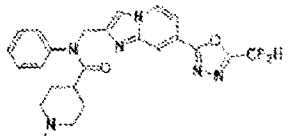
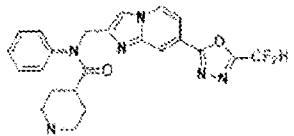
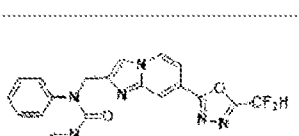
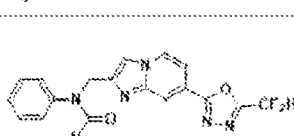
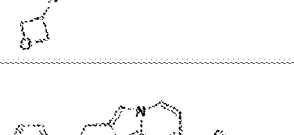
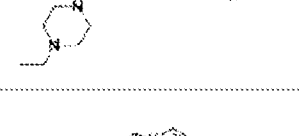
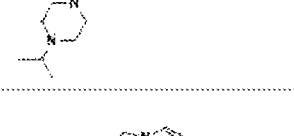
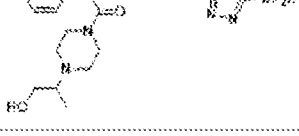
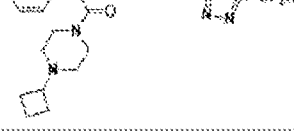
R^{A5} y R^{A6} son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo); y

X es F, Cl o Br.

7. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que es uno cualquiera de los compuestos enumerados en la siguiente tabla:

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
1	3009		2	3585	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
3	3586		4	3587	
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	
9	3592		10	3593	
11	3594		12	3595	
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	
23	3677		24	3678	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
25	3679		26	3719	
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	
31	3724		32	3725	
33	3782		34	3783	
35	3784		36	3785	
37	4033		38	4034	
39	4035		40	4036	
41	4037		42	4038	

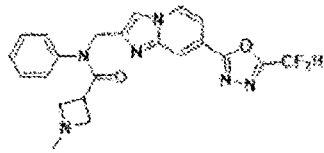
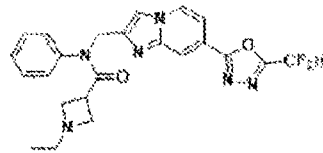
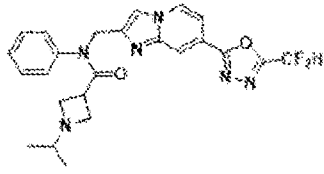
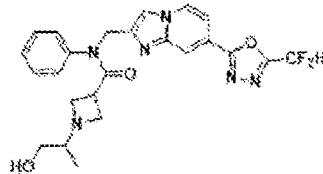
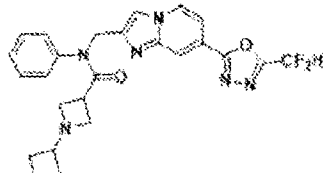
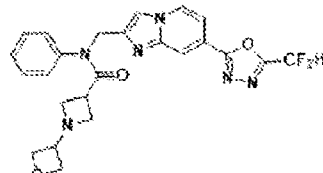
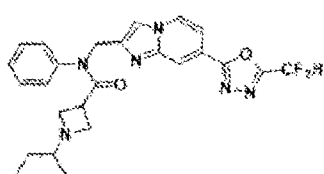
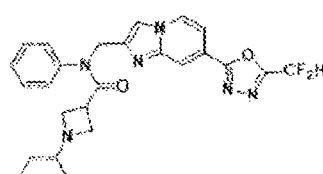
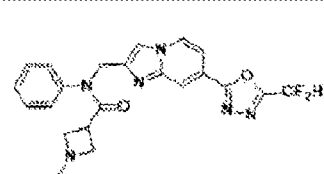
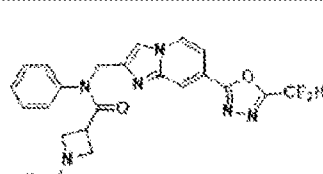
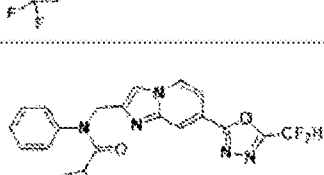
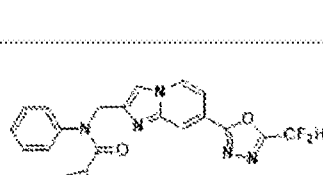
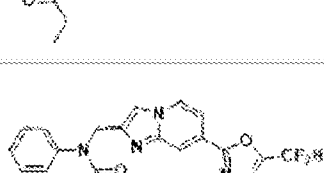
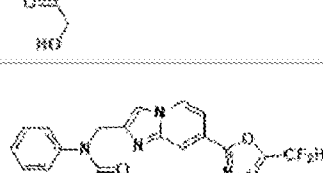
Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
43	4039		44	4040	
45	4041		46	4042	
47	4043		48	4044	
49	4045		50	4046	
51	4047		52	4048	
53	4049		54	4083	
55	4084		56	4085	

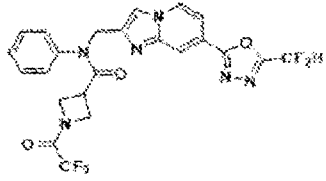
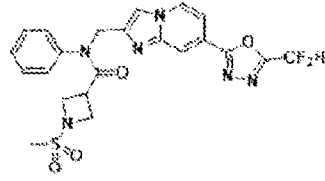
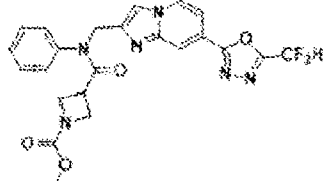
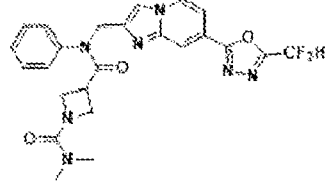
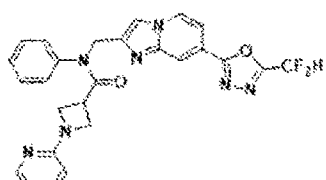
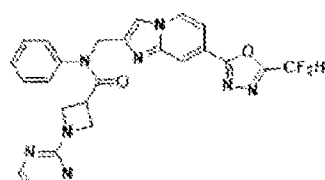
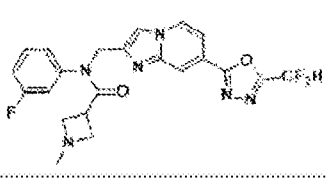
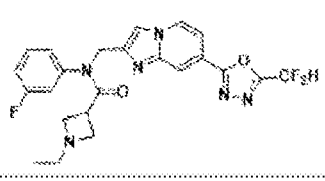
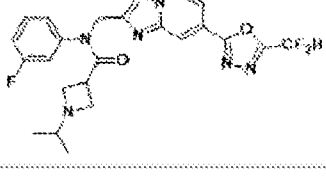
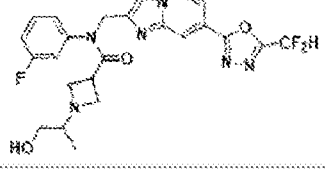
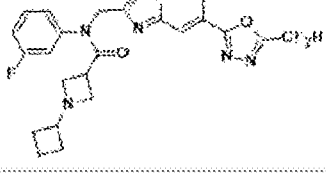
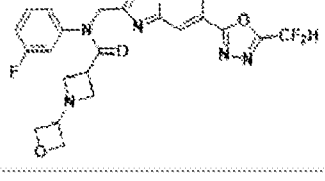
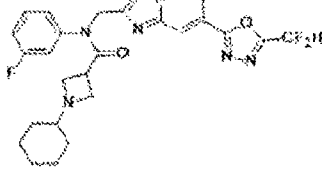
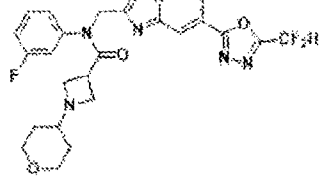
Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
57	4086		58	4087	
59	4088		60	4089	
61	4090		62	4091	
63	4092		64	4093	
65	4094		66	4095	
67	4096		68	4097	
69	4098		70	4099	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
71	4100		72	4101	
73	4102		74	4103	
75	4115		76	4116	
77	4117		78	4118	
79	4119		80	4120	
81	4121		82	4122	
83	4123		84	4124	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
85	4125		86	4126	
87	4127		88	4128	
89	4129		90	4130	
91	4131		92	4132	
93	4137		94	4138	
95	4139		96	4140	
97	4141		98	4142	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
99	4143		100	4144	
101	4145		102	4146	
103	4147		104	4149	
105	4150		106	4151	
107	4152		108	4153	
109	4154		110	4155	
111	4156		112	4157	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
113	4158		114	4159	
115	4160		116	4161	
117	4162		118	4163	
119	4164		120	4165	
121	4166		122	4167	
123	4168		124	4169	
125	4170		126	4171	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
127	4172		128	4173	
129	4174		130	4175	
131	4176		132	4177	
133	4188		134	4189	
135	4190		136	4191	
137	4192		138	4193	
139	4194		140	4195	

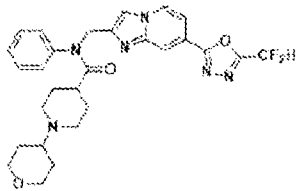
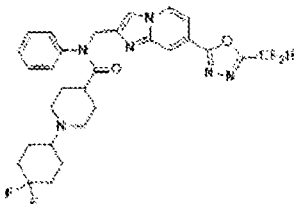
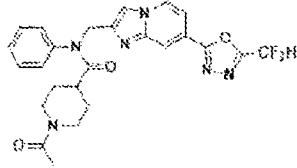
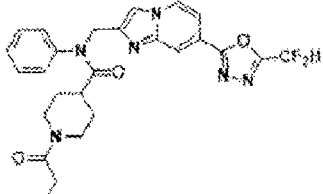
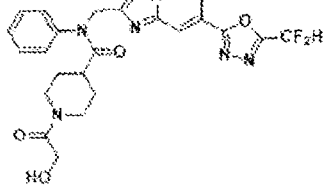
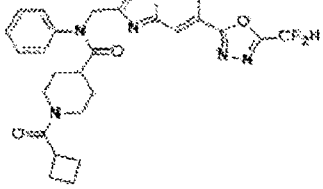
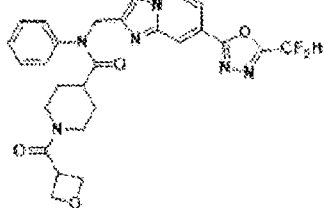
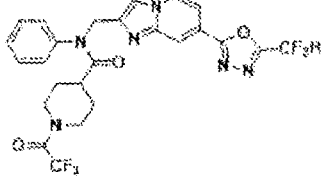
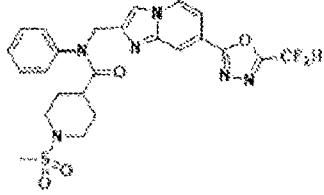
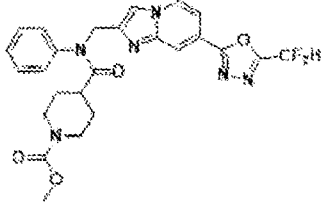
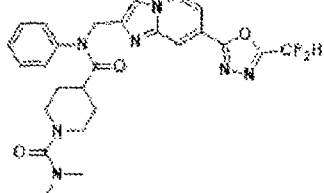
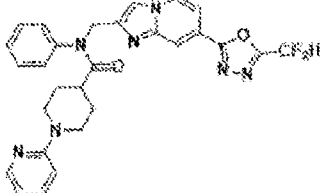
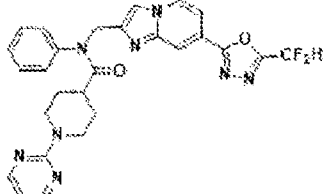
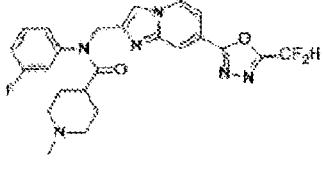
Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
141	4196		142	4197	
143	4198		144	4199	
145	4200		146	4201	
147	4202		148	4203	
149	4204		150	4205	
151	4206		152	4207	
153	4618		154	4619	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
155	4620		156	4621	
157	4625		158	6892	

8. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, en el que es uno cualquiera de los compuestos enumerados en la siguiente tabla:

5

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
33	3782		34	3783	
40	4036		75	4115	
76	4116		77	4117	
78	4118		79	4119	

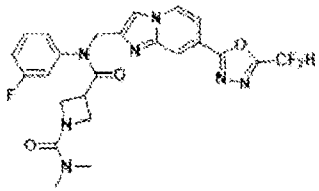
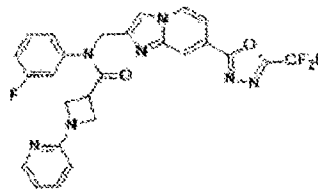
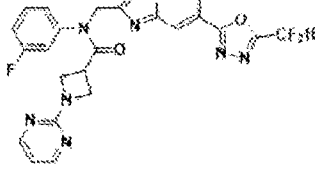
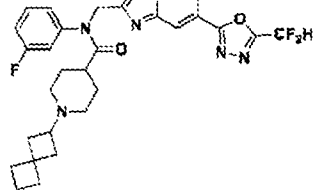
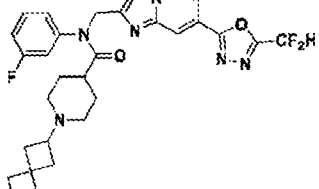
Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
80	4120		81	4121	
82	4122		83	4123	
84	4124		85	4125	
86	4126		87	4127	
88	4128		89	4129	
90	4130		91	4131	
92	4132		93	4137	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
94	4138		95	4139	
96	4140		97	4141	
98	4142		99	4143	
100	4144		101	4145	
102	4146		103	4147	
104	4149		105	4150	
106	4151		107	4152	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
108	4153		109	4154	
110	4155		111	4156	
112	4157		113	4158	
114	4159		115	4160	
116	4161		117	4162	
118	4163		119	4164	
120	4165		121	4166	

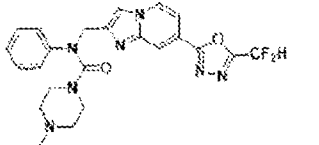
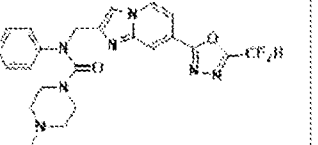
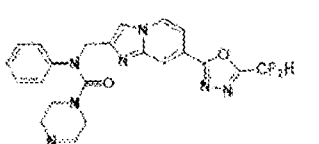
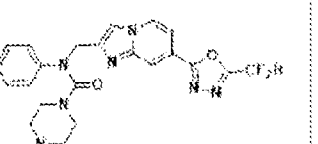
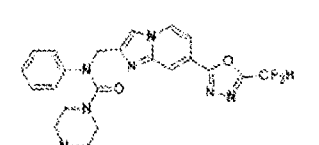
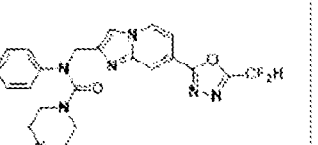
Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
122	4167		123	4168	
124	4169		125	4170	
126	4171		127	4172	
128	4173		129	4174	
130	4175		131	4176	
132	4177		133	4188	
134	4189		135	4190	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
136	4191		137	4192	
138	4193		139	4194	
140	4195		141	4196	
142	4197		143	4198	
144	4199		145	4200	
146	4201		147	4202	
148	4203		149	4204	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
150	4205		151	4206	
152	4207		153	4618	
154	4619				

9. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, en el que es uno cualquiera de los compuestos enumerados en la siguiente tabla:

5

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
35	3784		36	3785	
37	4033		38	4034	
39	4035		41	4037	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
42	4038		43	4039	
44	4040		45	4041	
46	4042		47	4043	
48	4044		49	4045	
50	4046		51	4047	
52	4048		53	4049	
54	4083		55	4084	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
56	4085		57	4086	
58	4087		59	4088	
60	4089		61	4090	
62	4091		63	4092	
64	4093		65	4094	
66	4095		67	4096	
68	4097		69	4098	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
70	4099		71	4100	
72	4101		73	4102	
74	4103		155	4620	
156	4621		157	4625	
158	6892				

10. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, en el que es uno cualquiera de los compuestos enumerados en la siguiente tabla:

5

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
1	3009		2	3585	
3	3586		4	3587	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	
9	3592		10	3593	
11	3594		12	3595	
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	
23	3677		24	3678	
25	3679		26	3719	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	
31	3724		32	3725	

11. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por histona 6 deacetilasa que comprende el compuesto representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como principio activo.

12. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de las enfermedades mediadas por la histona 6 deacetilasa según la reivindicación 11, en la que las enfermedades mediadas por la histona 6 deacetilasa son enfermedades infecciosas; neoplasias; enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas; trastornos mentales y del comportamiento; enfermedades neurológicas; enfermedades de los ojos y anejos; enfermedades circulatorias; enfermedades respiratorias; enfermedades digestivas; enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo; enfermedades musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo; o malformaciones congénitas, alteraciones o anomalías cromosómicas.

13. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la prevención o el tratamiento de las enfermedades mediadas por la histona 6 deacetilasa.