

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 711**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2021** **PCT/KR2021/002362**
87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2021** **WO21172886**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2021** **E 21760387 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024** **EP 4110780**

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 20200023249

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.01.2025

73 Titular/es:

CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.00%)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu
Seoul 03742, KR

72 Inventor/es:

LEE, CHANG KON;
KO, MOO SUNG;
GWAK, DAL-YONG;
YUN, SEOK HYOUN;
LEE, SEO YOUNG y
KIM, HYUNJIN MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 993 711 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

- 5 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; el uso de dicho medicamento en un método de tratamiento; una composición farmacéutica que contiene el mismo; y un método de preparación del mismo.

Técnica antecedente

- 10 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.

- 15 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).

- 25 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).

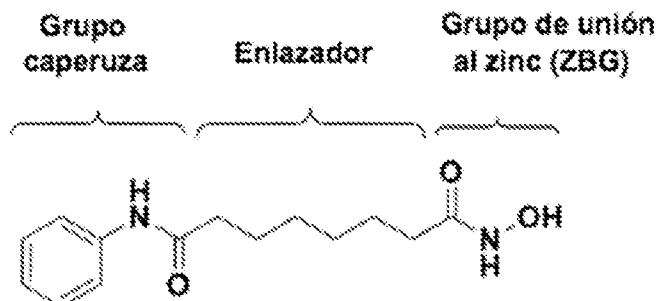
- 30 Varios inhibidores de las HDAC se encuentran en fase de desarrollo preclínico o clínico. Sin embargo, hasta ahora sólo se conocían inhibidores no selectivos de las HDAC como agentes anticancerígenos, en el que fueron aprobados el vorinostat (SAHA) y la romidepsina (FK228) como tratamientos del linfoma 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).

- 35 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).

- 45 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).

- 50 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).



- 5 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).
- 10 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

15 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.

- 20 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.

- 25 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.

- 30 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 incluyendo los compuestos descritos anteriormente para su uso en un método para prevenir o tratar enfermedades mediadas por HDAC6 incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición.

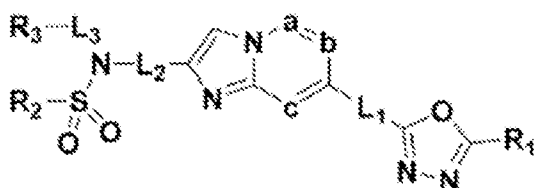
35 Solución al problema

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

- 5 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]



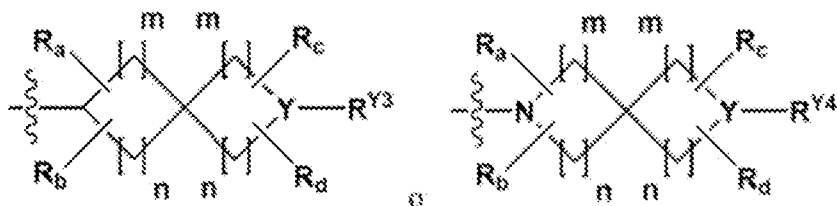
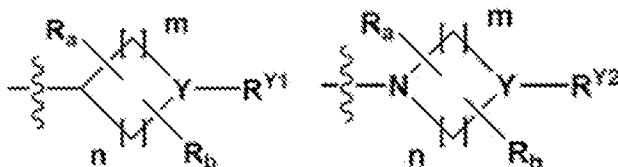
en la Fórmula I Química anterior,

- 10 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);

R1 es -CX₂H o -CX₃;

R2 -(C1-C4alquilo), -(C1-C4alquilo)-O-(C1-C4alquilo), -NR^AR^B, arilo, heteroarilo,

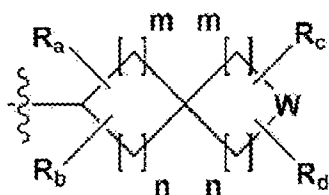


15

Y es -N-, -CH-, -O- o -S(=O)₂-,

cuando Y es -N- o -CH-, R5, R6, R7 y R8 son cada uno independientemente -H, -X, -OH, -(C1-C4alquilo), -(C1-C4alquilo)-O(C1-C4alquilo), -(C3-C7cicloalquilo), -(C2-C6heterocicloalquilo), -O(C1-C4alquilo), -NR^CR^D, -CF₃, -CF₂H, -CN, -C(=O)-(C1-C4alquilo), -C(=O)-(C3-C7cicloalquilo), -C(=O)-(C2-C6heterocicloalquilo), -C(=O)-O(C1-C4alquilo), -(C1-C4alquilo)-C(=O)-O(C1-C4alquilo), -C(=O)-NR^CR^D, -C(=O)-(C1-C4alquilo)-NR^CR^D, -S(=O)₂-(C1-C4alquilo), -arilo, -heteroarilo, -(C1-C4alquilo)-arilo, -(C1-C4alquilo)heteroarilo, un grupo protector de amina, o

20



en el que al menos un H de $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$ y $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, pueden estar sustituidos con $-X$ u $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-CF_3$ o $-CF_2H$; al menos un H de $-\text{arilo}$, $-\text{heteroarilo}$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})-\text{arilo}$, y $-(C_1-C_4\text{alquilo})-\text{heteroarilo}$ puede estar sustituido con $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-O(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-CF_3$ o $-CF_2H$; $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{heteroarilo}$ o $-(C_1-C_4\text{alquilo})\text{heteroarilo}$ puede contener átomo de N, O o S en el anillo; y Z es $-NH-$, $-CH_2-$ u $-O-$;

cuando Y es $-O-$ o $-S(=O)_2-$, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 no son nada (nulos);

R^A a R^D son cada uno independientemente $-H$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, arilo , heteroarilo o $-(C_1-C_4\text{alquilo})-\text{arilo}$, donde al menos un H de $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, arilo , heteroarilo y $-(C_1-C_4\text{alquilo})-\text{arilo}$ puede estar sustituido con $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$ o $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$;

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

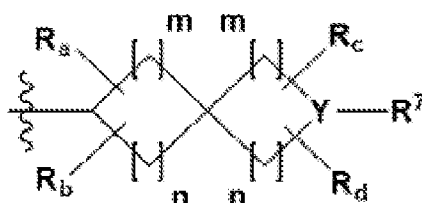
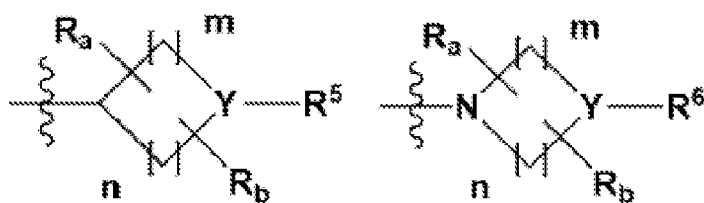
en la Fórmula I Química anterior,

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

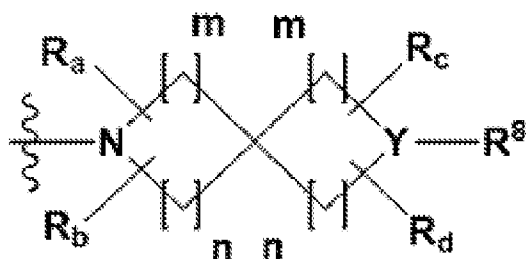
a, b y c son cada uno independientemente N o CR_4 , en el que a, b y c no pueden ser N al mismo tiempo, y R^4 es $-H$ o $-X$;

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

R_2 es $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $NR^A R^B$;



o

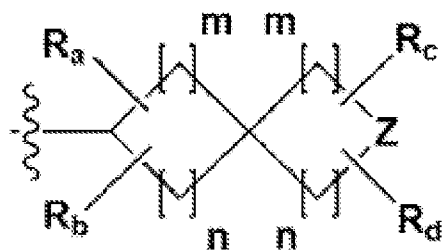


m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

5 Ra a Rd son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

Y es -N-, -O- r -S(=O)₂;

cuando Y es -N-, R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR_cR_D, -S(=O)₂-(O(C₁-C₄alquilo), -heteroarilo o



10

en el que al menos un -H de -(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo) y -(C₃-C₇cicloalquil) puede estar sustituido con -X o -OH; -(C₂-C₆heterocicloalquilo) o -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y Z es -NH-, -CH₂- o -O-;

cuando Y es -O- o -S(=O)₂, R₅, R₆, R₇ y R₈ no son nada (nulos);

15 R^A a R^D son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

R^3 es -arilo o -heteroarilo, en el que al menos un H de -arilo y -heteroarilo puede estar cada uno independientemente sustituido con -X; y

X puede ser F, Cl o Br.

Además, según otra realización de la presente invención,

5 en la Fórmula I Química anterior,

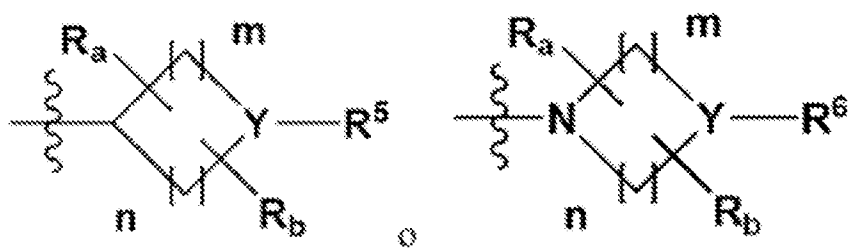
L_1 y L_3 son cada uno independientemente $-(C_0\text{alquilo})-$;

L_2 es $-(C_1\text{alquilo})-$;

a, b y c son cada uno independientemente CR_4 , en el que R^4 es -H o -X;

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

10 R_2 es

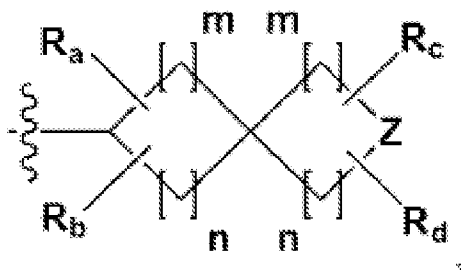


m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

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

Y es -N-;

15 R_5 y R_6 son cada uno independientemente -H, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-NR^C R^D$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$, -heteroarilo, o



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

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

R^3 es -arilo, en el que al menos un -H de -arilo puede estar sustituido cada uno independientemente con -X; y

X puede ser F o Cl.

Además, según todavía otra realización de la presente invención,

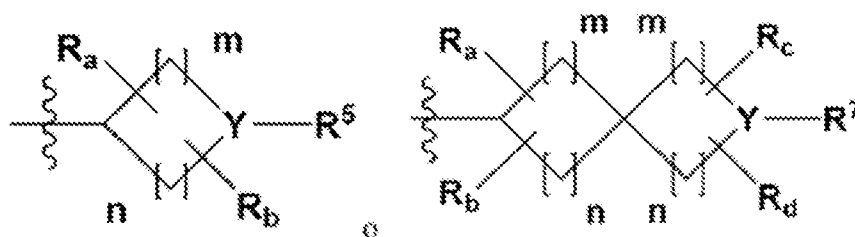
5 en la Fórmula I Química anterior,

L_1 a 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;

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

10 R_2 es $-(C_1-C_4\text{alquilo})$;

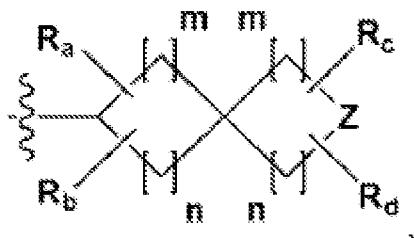


m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

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

Y es -N-, -O- o $-S(=O)_2-$;

15 cuando Y es -N-, R_5, R_6, R_7 y R_8 son cada uno independientemente -H, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-NR^D$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4\text{alquilo})$, -heteroarilo, o



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

cuando Y es -O- o $-S(=O)_2-$, R_5, R_6, R_7 y R_8 no son nada (nulos);

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

R^3 es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H de -arilo y -heteroarilo puede estar sustituido cada uno independientemente con -X; y

X puede ser F, Cl o Br.

Además, según todavía otra realización de la presente invención,

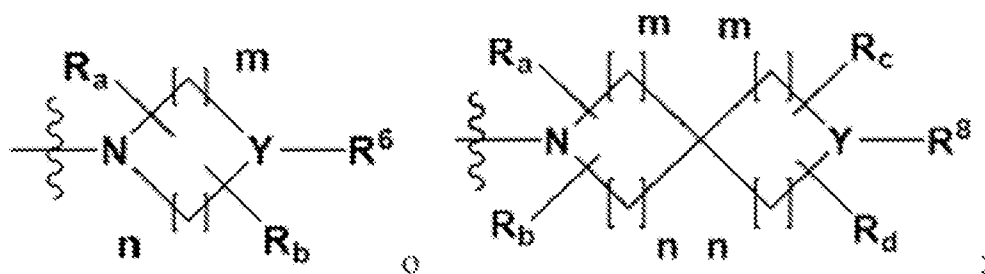
en la Fórmula I Química anterior,

L₁ a L₃ son cada uno independientemente -(C₀-C₁alquilo)-;

5 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;

R₁ es -CX₂H o -CX₃;

R₂ es -NR^AR^B,

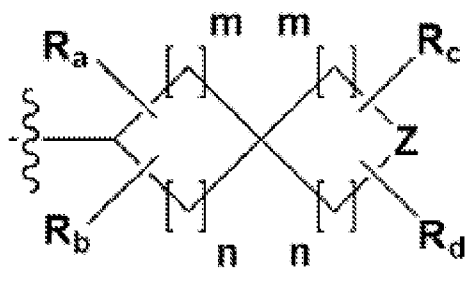


10 m y n son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;

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

Y es -N-, -O- o -S(=O)₂-;

15 cuando Y es -N-, R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR_cRD, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -heteroarilo o



cuando al menos un -H de -(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo) y -(C₃-C₇cicloalquilo) puede estar sustituido con -X u -OH; -(C₂-C₆heterocicloalquilo) o -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y Z es -NH-, -CH₂- u -O-;

20 cuando Y es -O- o -S(=O)₂-, R₅, R₆, R₇ y R₈ no son nada (nulos);

R^A a R^D son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

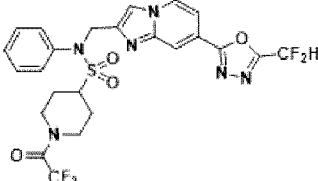
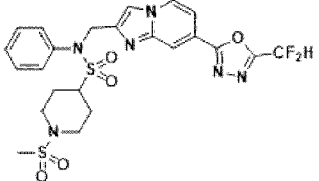
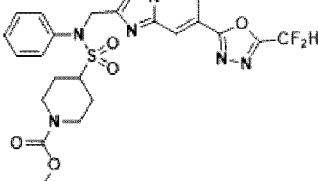
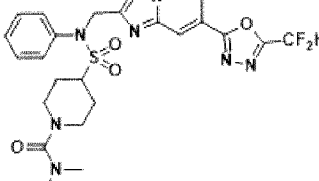
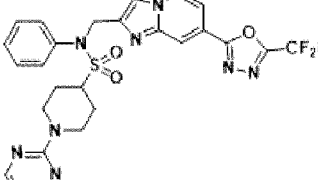
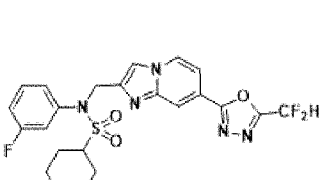
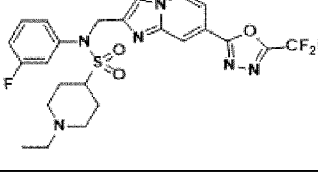
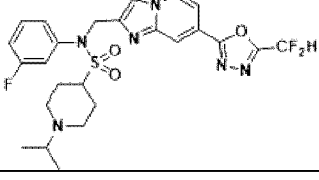
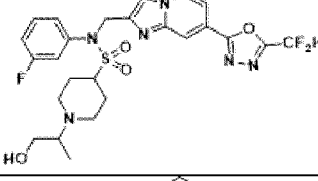
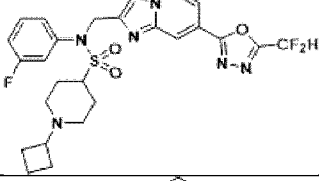
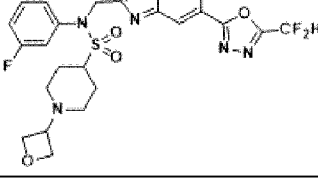
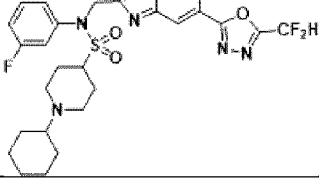
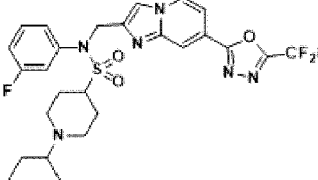
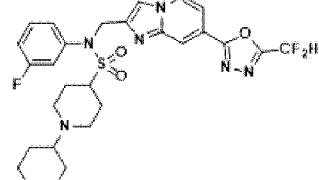
R³ es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H de -arilo y -heteroarilo puede estar sustituido cada uno independientemente con -X; y

X puede ser F, Cl o Br.

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

[Tabla 1]

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
1	3778		2	3779	
3	4214		4	4215	
5	4216		6	4217	
7	4218		8	4219	
9	4220		10	4221	
11	4222		12	4223	
13	4224		14	4225	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
					
15	4226		16	4227	
17	4228		18	4236	
19	4237		20	4238	
21	4239		22	4240	
23	4241		24	4242	
25	4243		26	4244	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
27	4245		28	4246	
29	4247		30	4248	
31	4249		32	4250	
33	4251		34	4252	
35	4253		36	4254	
37	4255		38	4256	
39	4257		40	4258	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
41	4259		42	4260	
43	4261		44	4262	
45	4263		46	4264	
47	4265		48	4266	
49	4267		50	4268	
51	4269		52	4270	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
53	4271		54	4272	
55	4273		56	4274	
57	4275		58	4297	
59	4298		60	4299	
61	4300		62	4301	
63	4302		64	4303	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
65	4304		66	4305	
67	4306		68	4307	
69	4308		70	4309	
71	4310		72	4311	
73	4312		74	4313	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
75	4314		76	4315	
77	4616		78	4617	
79	4622		80	4623	
81	4624		82	6893	

Según una realización de la presente invención, puede ser un compuesto específico representado por la Fórmula I Química de la presente invención:

[Tabla 2]

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
1	3778		2	3779	
3	4214		4	4215	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
5	4216		6	4217	
7	4218		8	4219	
9	4220		10	4221	
11	4222		12	4223	
13	4224		14	4225	
15	4226		16	4227	
17	4228		18	4236	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
31	4249		32	4250	
33	4251		34	4252	
35	4253		36	4254	
37	4255		77	4616	
78	4617		82	6893	

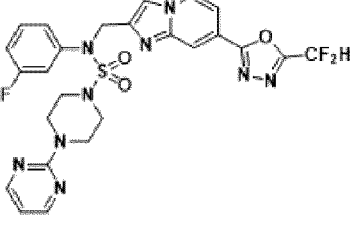
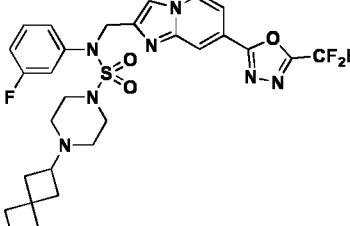
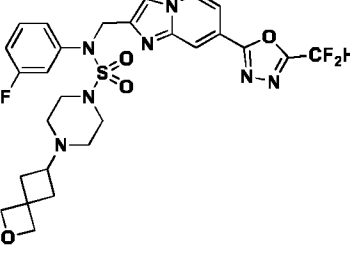
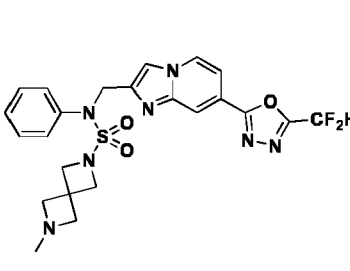
Según a una realización de la presente invención, puede ser un compuesto específico representado por la Fórmula I Química de la presente invención:

[Tabla 3]

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
38	4256		39	4257	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
40	4258		41	4259	
42	4260		43	4261	
44	4262		45	4263	
46	4264		47	4265	
48	4266		49	4267	
50	4268		51	4269	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
52	4270		53	4271	
54	4272		55	4273	
56	4274		57	4275	
58	4297		59	4298	
60	4299		61	4300	
62	4301		63	4302	
64	4303		65	4304	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
					
80	4623		81	4624	

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, amoniaco, 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 preferentes en la presente invención incluyen clorhidrato, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, citrato, bromato, maleato o tartrato.

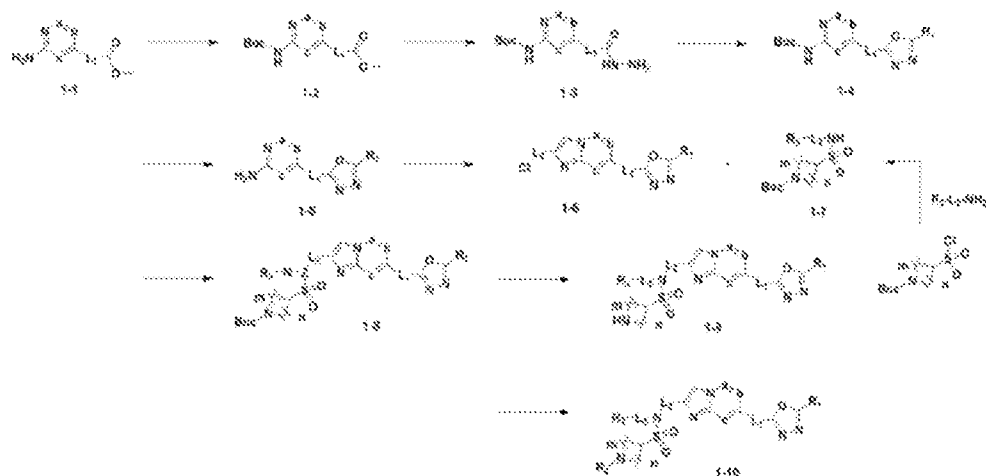
El compuesto representado por la Fórmula I Química de la presente invención puede contener uno o más carbonos asimétricos, pudiendo así existir como un racemato, una mezcla racémica, un solo enantiómero, una mezcla diastereomérica, y cada diastereómero. Estos isómeros pueden separarse utilizando técnicas 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.

En la presente invención, 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 1 y 2 de Reacción a continuación, que también incluye métodos de preparación que son modificados a un nivel obvio para los expertos en la materia.

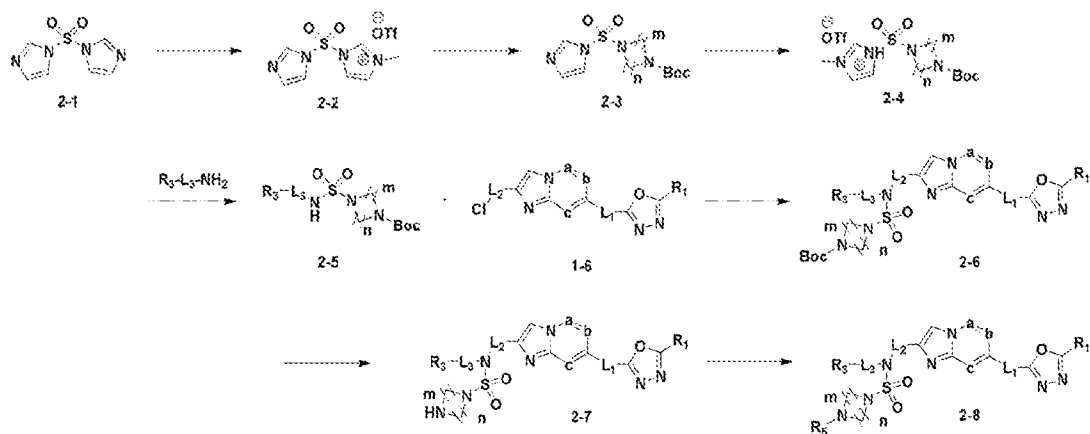
[Esquema 1 de Reacción]



El Esquema 1 de Reacción, muestra un método para sintetizar un compuesto que tiene una estructura de sulfonamida, en el que el Compuesto 1-2 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 1-3. Se lleva a cabo una reacción de ciclización con anhídrido difluoroacético para sintetizar el Compuesto 1-4, y después se elimina el grupo protector en condiciones ácidas para sintetizar el Compuesto 1-5. Al reaccionar con 1,3-dicloropropan-2-ona, se sintetiza el Compuesto 1-6 bicíclico y se hace reaccionar con un grupo funcional de sulfonamida para sintetizar el Compuesto 1-8. Se sintetiza el Compuesto 1-9 del que se elimina el grupo protector en condiciones ácidas y se sintetiza el compuesto 1-10 introduciendo varios grupos funcionales.

Los compuestos preparados por el Esquema de Reacción anterior son **Compuestos 3778, 3779, 4214, 4215, 4216, 4217, 4218, 4219, 4220, 4221, 4222, 4223, 4224, 4225, 4226, 4227, 4228, 4236, 4237, 4238, 4239, 4240, 4241, 4242, 4243, 4244, 4245, 4246, 4247, 4248, 4249, 4250, 4251, 4252, 4253, 4254, 4255, 4616, 4617 y 6893.**

[Esquema 2 de Reacción]



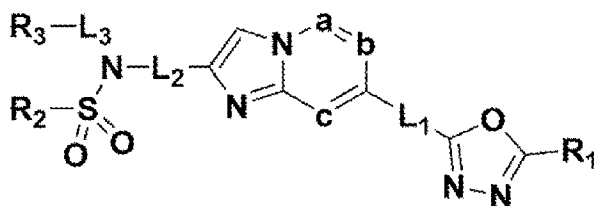
El Esquema 2 de Reacción muestra un método para sintetizar un compuesto que tiene una estructura sulfamida, en el que el Compuesto 2-2 en el que se introduce un grupo saliente en el que se sintetiza 1,1'-sulfonilbis(1-H-imidazol). El Compuesto 2-2 sintetizado se hace reaccionar con un compuesto de amina para sintetizar el Compuesto 2-3, y el grupo saliente se introduce de nuevo para sintetizar el compuesto 2-4. Al reaccionar con un compuesto de amina, se sintetiza el Compuesto 2-5 y se hace reaccionar con el Compuesto 1-6 sintetizado en el Esquema 1 de reacción para sintetizar el Compuesto 2-6 de sulfamida. El Compuesto 2-7 del cual se elimina el grupo protector bajo una condición ácida se sintetiza, y el Compuesto 2-8 del título se sintetiza introduciendo varios grupos funcionales.

Los compuestos preparados por el Esquema de Reacción anterior son **Compuestos 4256, 4257, 4258, 4259, 4260, 4261, 4262, 4263, 4264, 4265, 4266, 4267, 4268, 4269, 4270, 4271, 4272, 4273, 4274, 4275, 4297, 4298, 4299, 4300, 4301, 4302, 4303, 4304, 4305, 4306, 4307, 4308, 4309, 4310, 4311, 4312, 4313, 4314, 4315, 4622, 4623, y 4624.**

5 Composición que comprende unos compuestos derivados 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.

- 5 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.

- 15 La presente invención proporciona el compuesto representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en 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.
- 20 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, la presente invención proporciona el compuesto representado por la Fórmula I química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en 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 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.

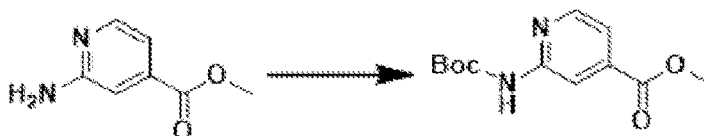
Mejor modo de llevar a cabo la invención

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.

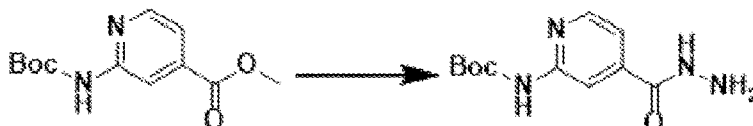
5 Preparación de los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol de la presente invención

Un método específico para preparar los compuestos representados por la Fórmula I Química es el siguiente.

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 3778, *N*-((7-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazol[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-metil-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida

[Paso 11 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.

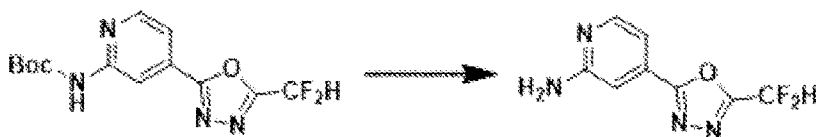
[Paso 2] Síntesis de (4-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo]

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 se concentró para obtener el compuesto del título (25.000 g, 96.2 %) como sólido blanco.

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

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, y luego se bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, 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.

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



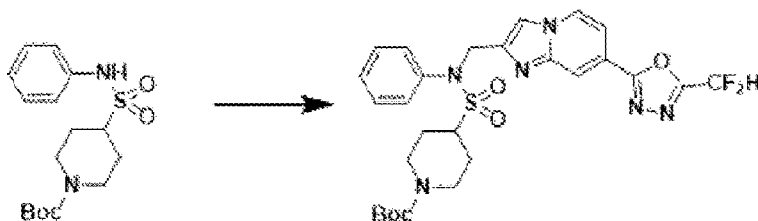
El 4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (11.500 g, 36.826 mmol) preparado en el paso 3 se disolvió en diclorometano (300 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (28.199 ml, 368.259 mmol) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 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.

[Paso 51 Síntesis de 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol]



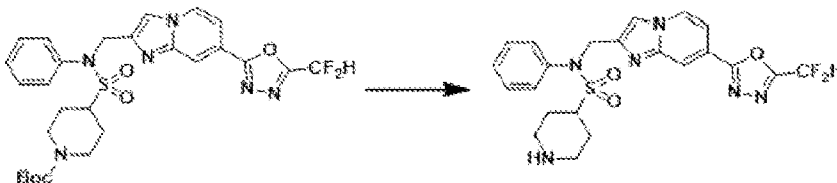
La 4-(5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina (7.500 g, 35.351 mmol) preparada en el paso 4, la 1,3-dicloropropan-2-ona (6.732 g, 53.026 mmol), y el carbonato de hidrógeno sódico (14.848 g, 176.753 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (250 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante 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.

[Paso 61 Síntesis de 4-(N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo]



El 4-(N-fenilsulfamoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.050 g, 0.147 mmol), el 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.040 g, 0.140 mmol) preparado en el paso 5, el carbonato de potasio (0.041 g, 0.294 mmol), y el yoduro de potasio (0.002 g, 0.015 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó para precipitar un sólido. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (0.055 g, 63.6 %) como un sólido beige.

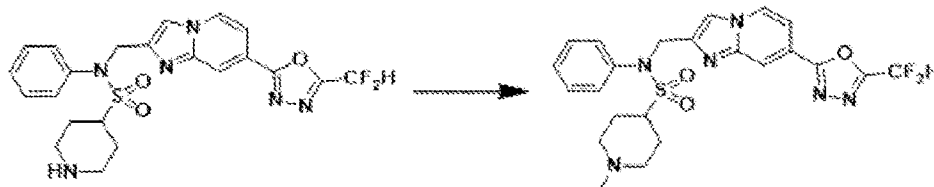
[Paso 71 Síntesis de N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilpiperidina-4-sulfonamida]



El 4-(N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.100 g, 0.170 mmol) preparado en el paso 6 y el ácido trifluoroacético (0.260 ml, 3.398

mmol) se disolvieron en diclorometano (3 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, y se filtró. Después de la concentración a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (0.083 g, 100.0 %) en forma de gel marrón sin purificación adicional.

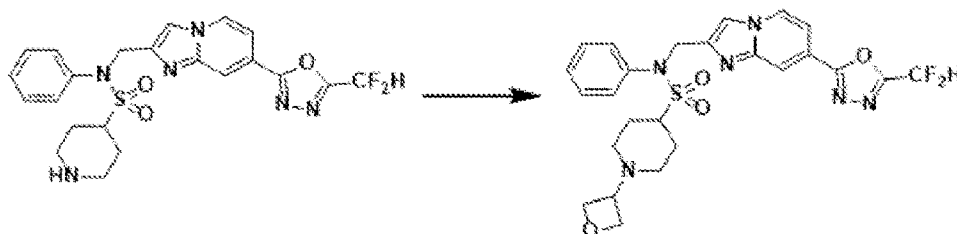
[Paso 81 Síntesis del Compuesto 3778]



La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.040 g, 0.082 mmol) preparada en el paso 7, el formaldehído (0.005 g, 0.164 mmol), el ácido acético (0.005 ml, 0.082 mmol), y el triacetoxiborohidruro de sodio (0.052 g, 0.246 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, 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 (0.016 g, 38.9 %) como un sólido blanco.

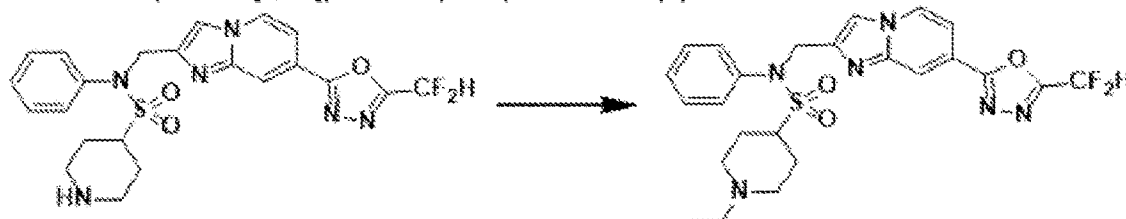
LRMS (ES) *m/z* 503.2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 3779, *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-sulfonamida



La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.040 g, 0.082 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, la oxetan-3-ona (0.012 g, 0.164 mmol), el ácido acético (0.005 ml, 0.082 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.052 g, 0.246 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, 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 (0.024 g, 53.8 %) como un sólido blanco.

LRMS (ES) *m/z* 545.3 (*M*⁺ + 1). Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 4214, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1-etil-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida

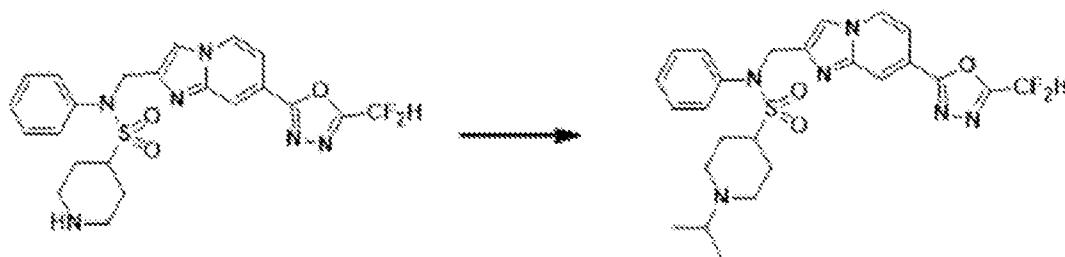


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, el acetaldehído (0.009 g, 0.205 mmol), y el triacetoxiborohidruro de sodio (0.065 ml, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0% a 3%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 26.5%) como un sólido marfil.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, *J* = 7.1, 0.8 Hz), 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, *J* = 7.1, 1.7 Hz), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, *J* = 51.7 Hz), 5.17 (s, 2H), 3.06-2.96 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 517.4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 4215, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-isopropil-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida

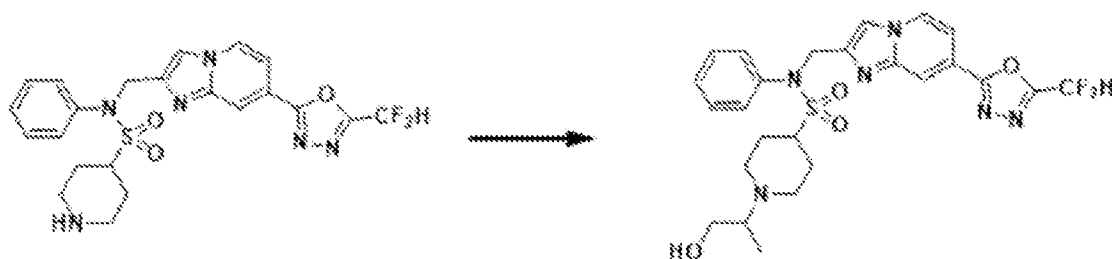


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, la propan-2-ona (0.012 g, 0.205 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.307 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción, seguida por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0% a 3) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.011g, 20.3%) como un sólido marfil.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, *J* = 7.1, 0.8 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, *J* = 7.1, 1.7 Hz), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, *J* = 51.7 Hz), 5.17 (s, 2H), 3.09-2.99 (m, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 531.4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 4216, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-(1-hidroxipropan-2-il)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida



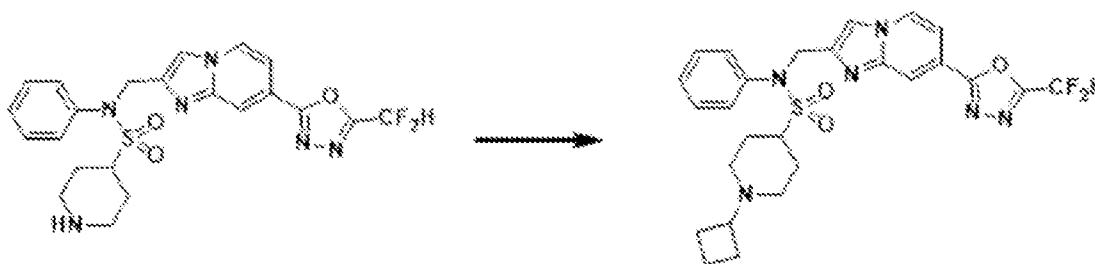
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, la 1-hidroxipropan-2-ona (0.015 g, 0.205 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.055 g, 0.307mmol) se disolvieron en 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 por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4g; metanol/diclorometano = 0 % a 3 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.009 g, 16.1%) como un sólido marfil.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.8$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.16 (s, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.33 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.84-2.30 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.11-1.83 (m, 4H), 0.89 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz);

LRMS (ES) m/z 547.0 ($\text{M}^+ + 1$).

- 10 **Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 4217, 1-ciclobutil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida**

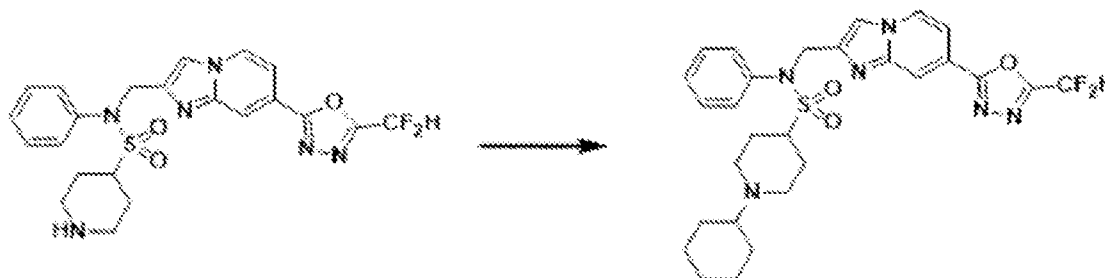


- 15 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, la ciclobutanona (0.014 g, 0.205 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4g; metanol/diclorometano = 0 % a 3 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.015 g, 27.0%) como un sólido marfil.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.16 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.06-1.83 (m, 8H), 1.74-1.53 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 543.4 ($\text{M}^+ + 1$)

- 25 **Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 4218, 1-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida**



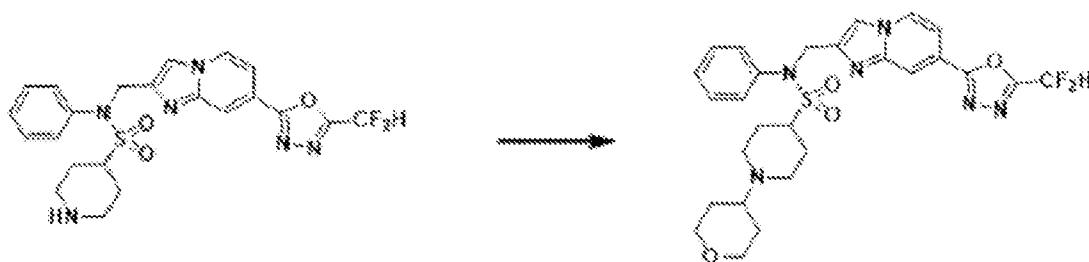
- 30 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, la ciclohexanona (0.20 g, 0.205 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida.

El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4g; metanol/diclorometano = 0% a 3%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 24.0%) como sólido marfil.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.8$ Hz), 7.81 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 3.05-3.02 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.29-1.07 (m, 6H);

LRMS (ES) m/z 571.4 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 4219, *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)piperidina-4-sulfonamida

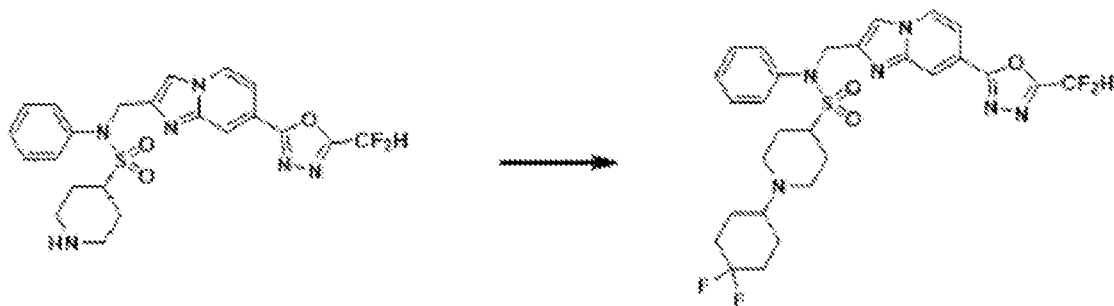


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, la tetrahydro-4H-piran-4-ona (0.020 g, 0.205 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.307 mmol) se disolvieron 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 por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4g; metanol/diclorometano = 0% a 3%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 20.5%) como un sólido marfil.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.8$ Hz), 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 3H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 4H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 573.4 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 9: Síntesis del Compuesto 4220, 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-sulfonamida



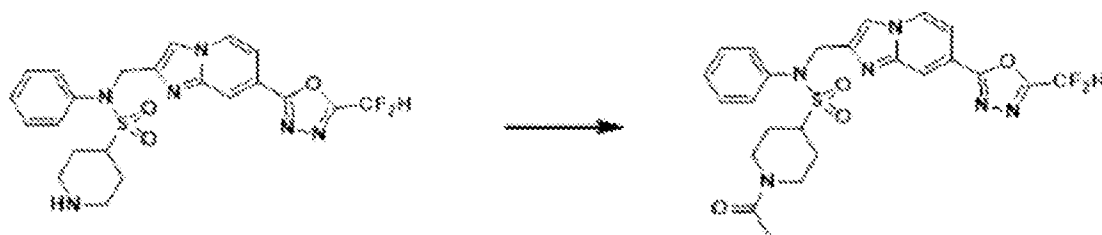
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.027 g, 0.205 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.307 mmol) se disolvieron 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 por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida.

El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 4g; metanol/diclorometano = 0% a 3%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.009 g, 14.5%) como un sólido marfil.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.15 (s, 2H), 3.07-2.96 (m, 3H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 6H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 3H);

LRMS (ES) m/z 607.1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto 4221, 1-acetil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida

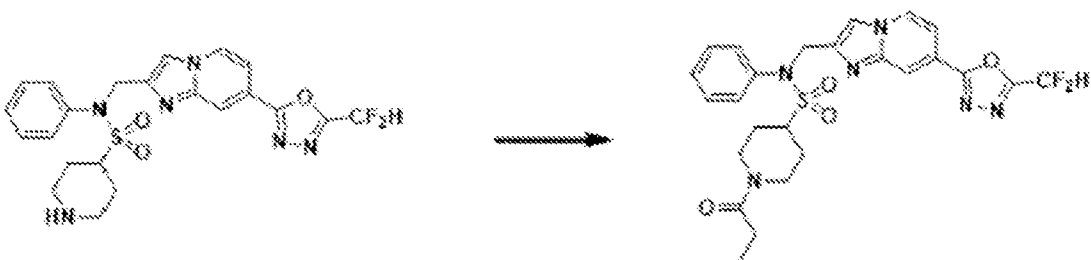


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, el cloruro de acetilo (0.015 ml, 0.205 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 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 por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12g; acetato de etilo/hexano = 70% a 100%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 25.8%) como un sólido marfil.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (t, 1H, $J = 0.8$ Hz), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.13 (s, 2H), 4.72 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 3.95 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 3.67-3.29 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.58 (td, 1H, $J = 12.8, 2.5$ Hz), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.94-1.76 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 531.3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto 4222, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-propionilpiperidina-4-sulfonamida

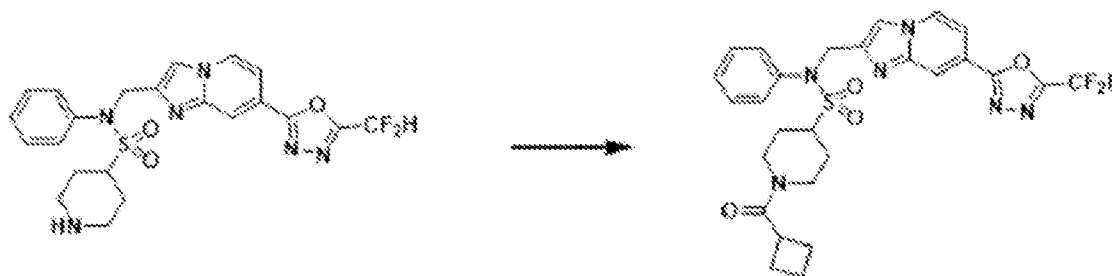


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, el cloruro de propionilo (0.019 g, 0.205 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , cartucho de 12g; acetato de etilo/hexano = 70% a 100%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.013 g, 23.3%) como un sólido marfil.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, *J* = 7.1, 0.9 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H, *J* = 7.1, 1.7 Hz), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, *J* = 51.7 Hz), 5.13 (s, 2H), 4.75 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz), 4.00 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 3.68-3.29 (m, 1H), 3.03 (t, 1H, *J* = 12.1 Hz), 2.58 (t, 1H, *J* = 11.9 Hz), 2.36 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.20 (t, 2H, *J* = 15.4 Hz), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz);

5 LRMS (ES) *m/z* 545.4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 4223, 1-(ciclobutanocarbonil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidin-4-sulfonamida

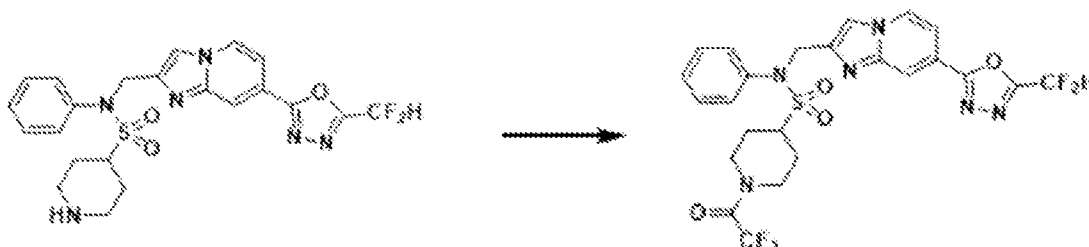


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.024 g, 0.205 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 por la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, cartucho de 12g; acetato de etilo/hexano = 70% a 100%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.010 g, 17.1%) como un sólido marfil.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (t, 1H, *J* = 0.8 Hz), 8.22 (dd, 1H, *J* = 7.1, 0.9 Hz), 7.74 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, *J* = 7.1, 1.7 Hz), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, *J* = 51.7 Hz), 5.13 (s, 2H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.84 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz), 3.50 (s, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.23-2.90 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 4H), 2.06-1.74 (m, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 571.0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto 4224, *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-sulfonamida



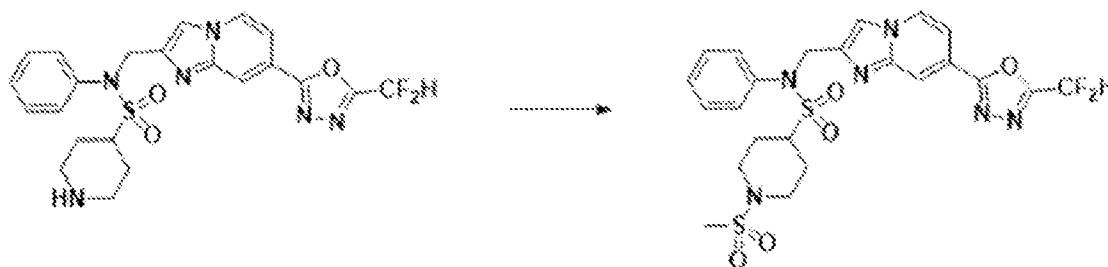
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, el anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.043 g, 0.205 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 70% a 100%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 20.1%) como sólido marfil.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, *J* = 7.1, 0.9 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, *J* = 7.1, 1.7 Hz), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, *J* = 51.7 Hz), 5.12 (s, 2H), 4.60 (d, 1H, *J* =

13.6 Hz), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.21-1.91 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 585.1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 4225, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-1-(metilsulfonilo)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida

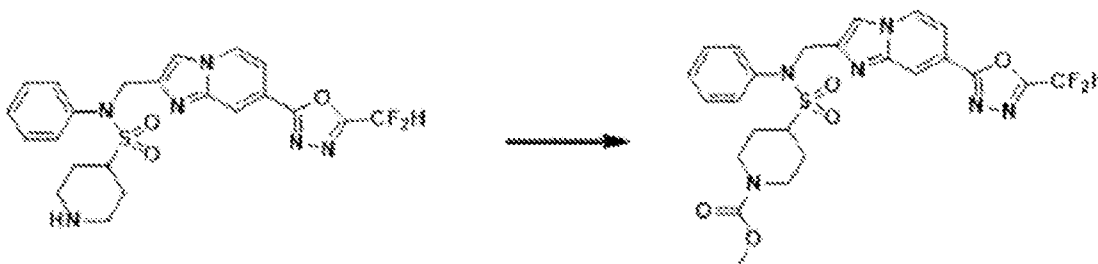


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, el cloruro de metilsulfonilo (0.016 ml, 0.205 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 70% a 100%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 20.7%) como sólido marfil.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.13 (s, 2H), 3.90 (dt, 2H, $J = 12.6, 3.5$ Hz), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 5H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.21-2.00 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 567.0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto 4226, 4-(*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilsulfamoil)piperidina-1-carboxilato de metilo

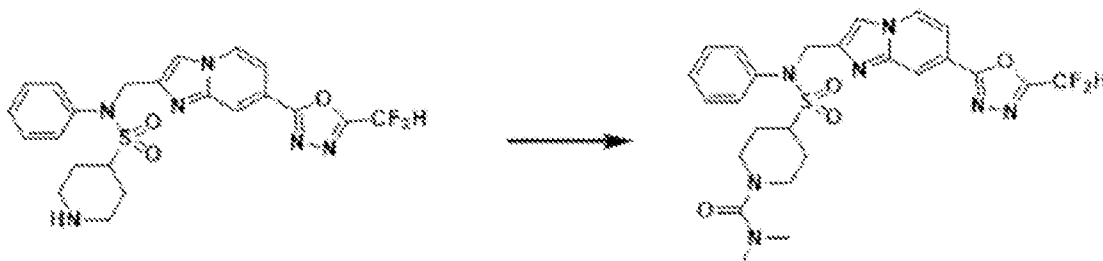


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, el clorhidrato de carbono metilo (0.019 g, 0.205 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 70% a 100%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.015 g, 26.8%) como sólido marfil.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.2, 0.9$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.14 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 547.1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 4227, 4-(*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilsulfamoil)-*N,N*-dimetilpiperidina-1-carboxamida

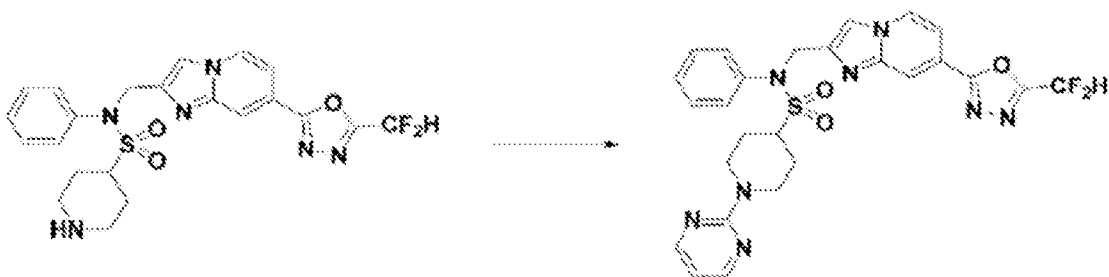


5 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, el cloruro de dimetilcarbámico (0.022 g, 0.205 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.307 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 de sodio, se
10 secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 70% a 100%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.013 g, 22.7%) como sólido marfil.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 5.15 (s, 2H), 3.78 (d, 2H, $J =$
15 13.3 Hz), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 6H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 560.1 ($M^+ + 1$).

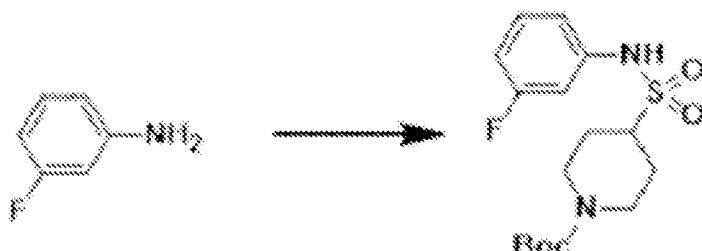
Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 4228, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-1-(pirimidin-2-il)piperidina-4-sulfonamida



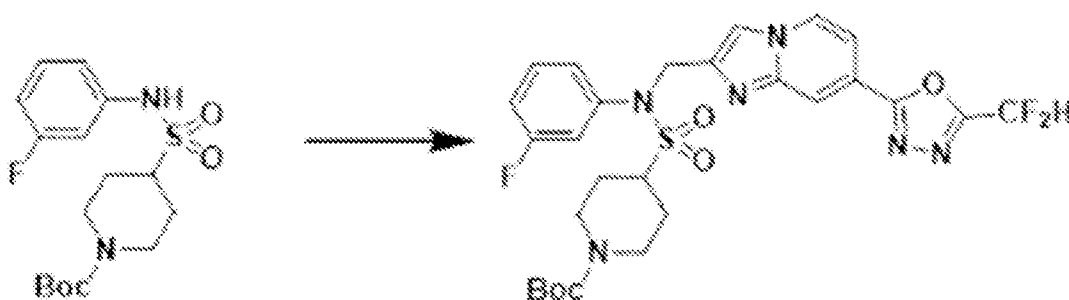
20 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 7 del Ejemplo 1, la 2-cloropirimidina (0.023 g, 0.205 mmol), y el carbonato de potasio (0.042 g, 0.307 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (1 ml)/*N,N*-dimetilformamida (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, seguida de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución
25 acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 70% a 100%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.014 g, 24.1%) como sólido marfil.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.9$ Hz), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 51.7$ Hz), 6.53 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 4.94 (d, 2H, $J = 13.5$ Hz), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.89 (td, 2H, $J = 12.9, 4.3$ Hz), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 566.8 ($M^+ + 1$).

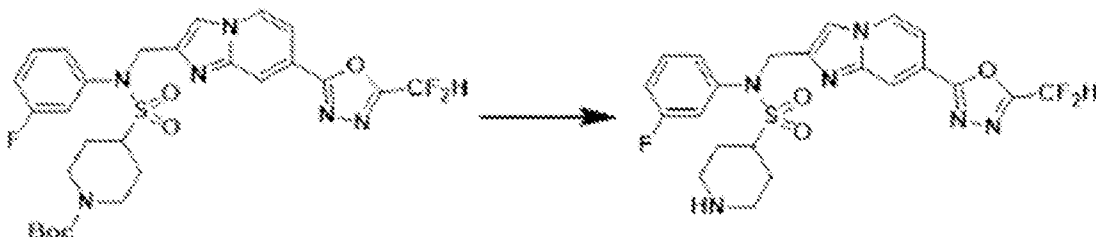
Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 4236, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-sulfonamida**[Paso 1] Síntesis de 4-(*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

- 5 El 4-(clorosulfonil)piperidin-1-carboxilato de *Tert*-butilo (5.000 g, 17.620 mmol), la 3-fluoroanilina (2.937 g, 26.430 mmol) y la trietilamina (2.947 ml, 21.144 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 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 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 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (3.200 g, 50.7 %) como un sólido blanco.
- 10

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

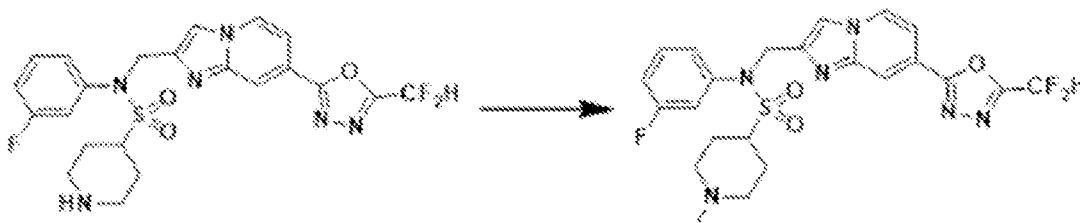
- 15 El 4-(*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.680 g, 7.477 mmol) preparado en el paso 1, el 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (2.554 g, 8.972 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 1, el carbonato de potasio (1.550 g, 11.216 mmol) y el yoduro de potasio (0.621 g, 3.739 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (5 m) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en el concentrado obtenido por eliminación del disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, 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 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (3.600 g, 79.4 %) como un sólido amarillo.
- 20

- 25 **[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-sulfonamida**



El 4-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.200 g, 1.978 mmol) preparado en el paso 2 y el ácido trifluoroacético (3.030 ml, 39.563 mmol) se disolvieron en diclorometano (18 ml) a 0°C, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrógeno de carbonato 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. Después de la concentración a presión reducida, el compuesto del título (0.990 g, 100.1%) se obtuvo como un sólido amarillo sin purificación adicional.

[Paso 4] Síntesis del Compuesto 4236

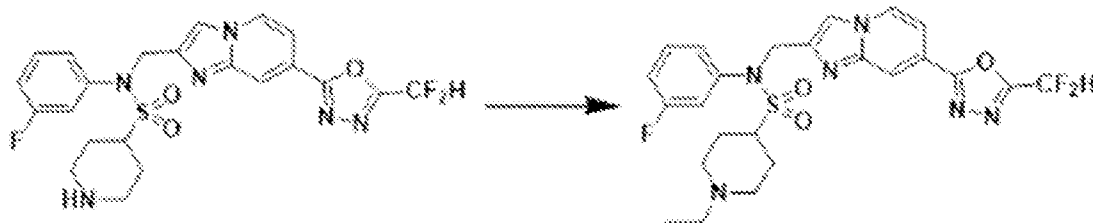


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3, el formaldehído (0.006 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 mmol) se disolvieron en diclorometano (14 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, 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. 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 (0.028 g, 54.1 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (p, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.09-2.90 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.03-1.86 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 521.2 (*M*⁺ + 1)

Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto 4237, *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-sulfonamida

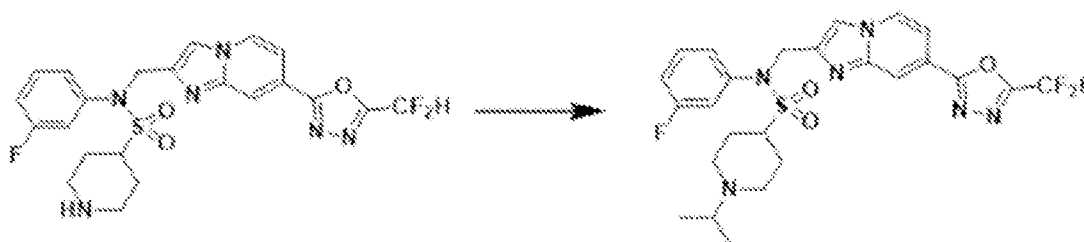


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el acetaldehído (0.009 g, 0.197 mmol),

el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro de sodio (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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, 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 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.027 g, 51.9%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.09 - 6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 3H), 2.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 535.1 (M⁺ + 1).

Ejemplo 20: Síntesis del Compuesto 4238, N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)-1-isopropilpiperidina-4-sulfonamida

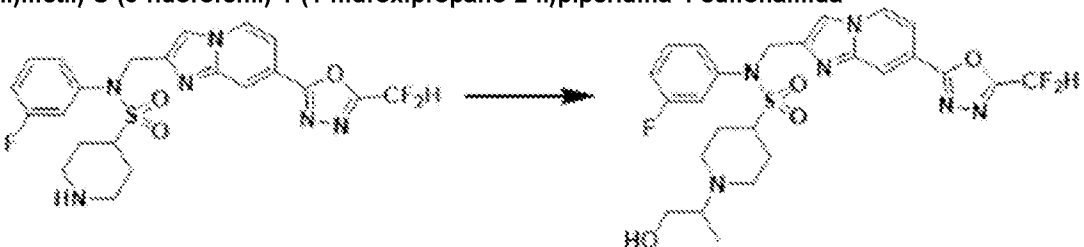


La N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)-1-piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la propan-2-ona (0.011 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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, 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 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.018 g, 33.2 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.8, 7.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.09 - 6.81 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.01 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.12 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 549.4 (M⁺ + 1).

Ejemplo 21: Síntesis del Compuesto 4239, N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-S-(3-fluorofenil)-1-(1-hidroxipropano-2-il)piperidina-4-sulfonamida

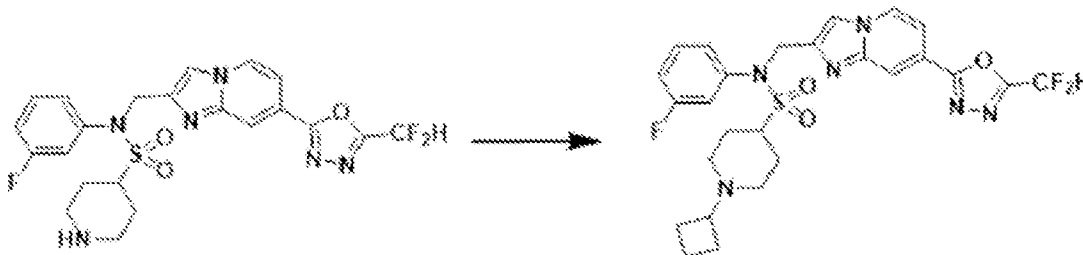


La N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la 1-hidroxipropan-2-ona (0.015 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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, 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 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.019 g, 33.7 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 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), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.42 (dd, *J* = 10.8, 5.0 Hz, 1H), 3.33 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.09 (tt, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.55 (td, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 2.21-1.81 (m, 5H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H);

5 LRMS (ES) *m/z* 565.4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 22: Síntesis del Compuesto 4240, 1-ciclobutil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-sulfonamida

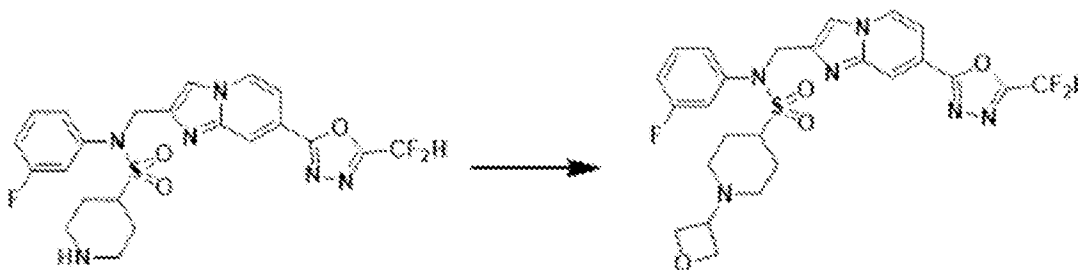


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la ciclobutanona (0.014 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 mmol) y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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, 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 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.023 g, 41.9 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.80 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.03 (ddt, *J* = 3.6, 12.1, 26.5 Hz, 3H), 2.70 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.15-1.82 (m, 8H), 1.79-1.59 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 561.1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 23: Síntesis del Compuesto 4241, *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-sulfonamida

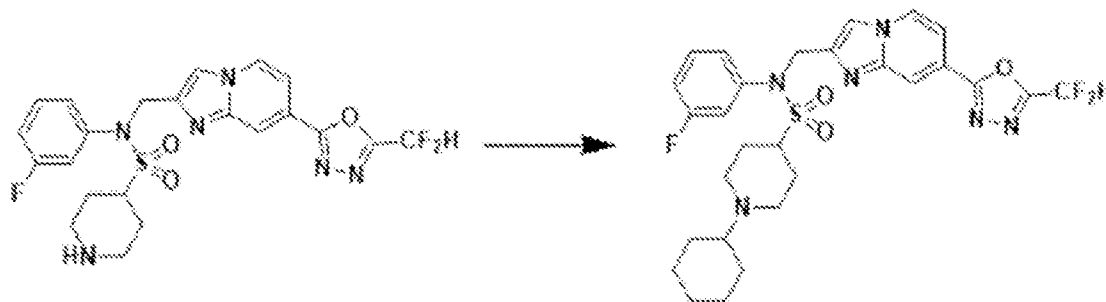


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la oxetan-3-ona (0.014 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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, 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 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.027 g, 48.8 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.62 (dt, $J = 6.4, 21.5$ Hz, 4H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.09 (tt, $J = 3.9, 11.7$ Hz, 1H), 2.87 (dt, $J = 3.4, 11.8$ Hz, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.99 (qd, $J = 3.8, 12.1$ Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H);

5 LRMS (ES) m/z 563.1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 24: Síntesis del Compuesto 42421-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida

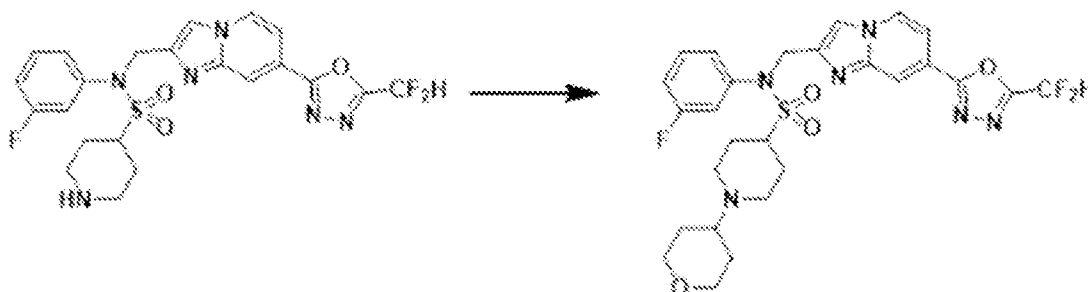


10 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la ciclohexanona (0.019 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro de sodio (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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, 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 = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.030 g, 51.6 %) como un sólido blanco.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29-8.25 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.11-6.79 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.05 (dq, $J = 4.0, 11.9$ Hz, 3H), 2.40-1.87 (m, 7H), 1.80 (dd, $J = 5.6, 10.2$ Hz, 4H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 5H);

LRMS (ES) m/z 589.2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 25: Síntesis del Compuesto 4243, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*S*-(3-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidina-4-sulfonamida

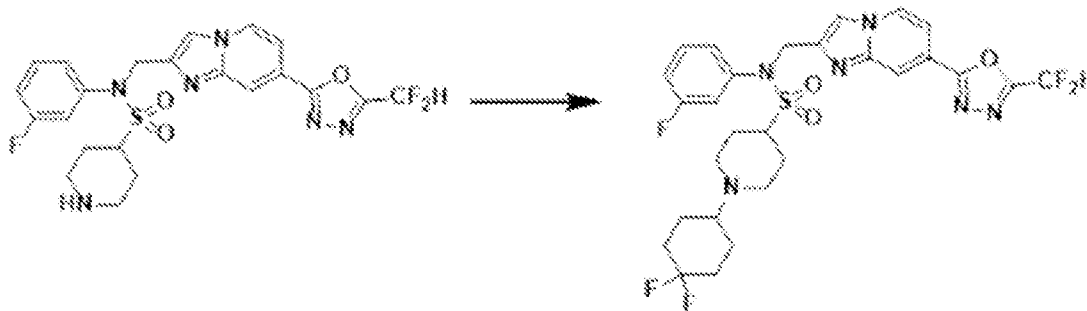


25 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el tetrahydro-4H-piran-4-ona (0.020 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro de sodio (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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, 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 = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.023 g, 40.1 %) como un gel amarillo.

^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ 8.29-8.26 (m, 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), 7.37-7.23 (m, 3H), 7.09-6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.37 (td, $J = 2.0, 11.8$ Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.71 (dd, $J = 3.5, 12.4$ Hz, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 591.1 ($\text{M}^+ + 1$).

5 **Ejemplo 26: Síntesis del Compuesto 4244, 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)piperidin-4-sulfonamida**

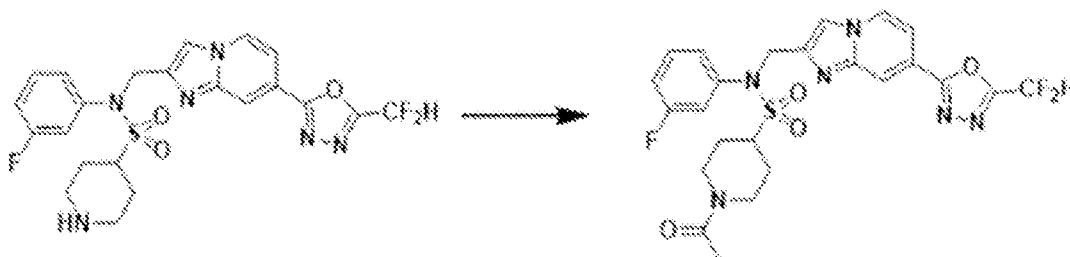


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-sulfonamida (0,050 g, 0,099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.026 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro de sodio (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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, 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 = 0% a 10%) y se concentró, y después el producto obtenido se purificó de nuevo por cromatografía (placa SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; metanol/1% solución acuosa de diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,017 g, 27,9%) como un gel amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.09-6.79 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.16 (dt, $J = 11.7, 22.3$ Hz, 6H), 2.00-1.56 (m, 9H);

LRMS (ES) m/z 625.2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 27: 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*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida

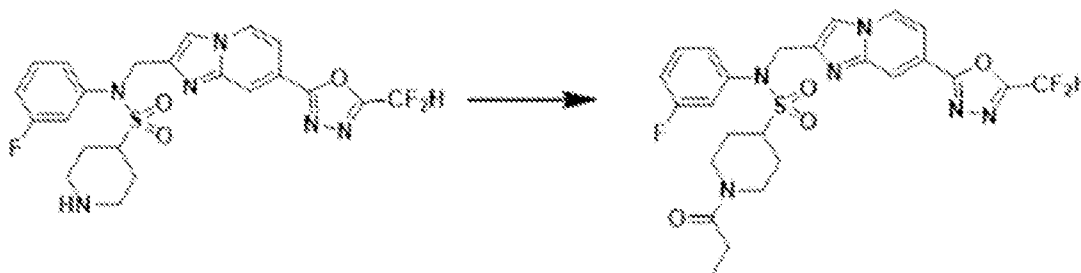


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el cloruro de acetilo (0.014 ml, 0.197 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron en diclorometano (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, y 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 (0.020 g, 37.7 %) como un gel blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.27 (m, 1H), 8.24 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.72 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.33 (tt, *J* = 3.8, 11.7 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 2.8, 12.2, 14.0 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 2.9, 12.9 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (dtt, *J* = 6.1, 12.3, 24.8 Hz, 3H);

5 LRMS (ES) *m/z* 548.9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 28: Síntesis del Compuesto 4246, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-propionilpiperidina-4-sulfonamida

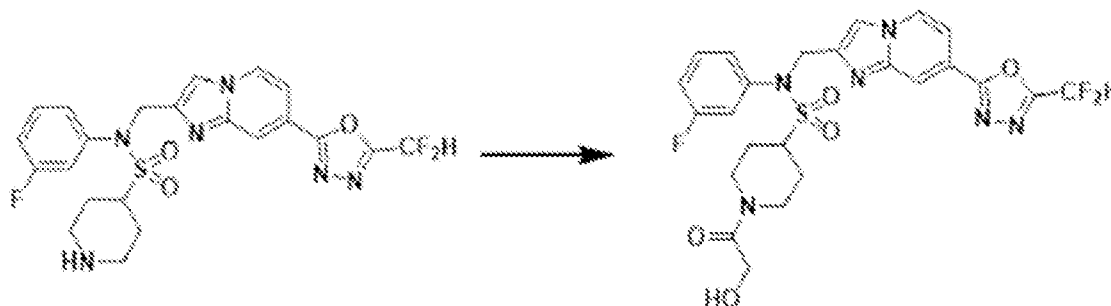


10 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el cloruro de propionilo (0.018 g, 0.197 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron en 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, y 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
15 concentrado se purificó mediante cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.017 g, 29.9 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.11-6.82 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.75 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.33 (tt, *J* = 3.8, 11.7 Hz, 1H), 3.03 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.57 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.36 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.18 (dd, *J* = 13.1, 25.6 Hz, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);
20

LRMS (ES) *m/z* 563.0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 29: Síntesis del Compuesto 4247, *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-sulfonamida

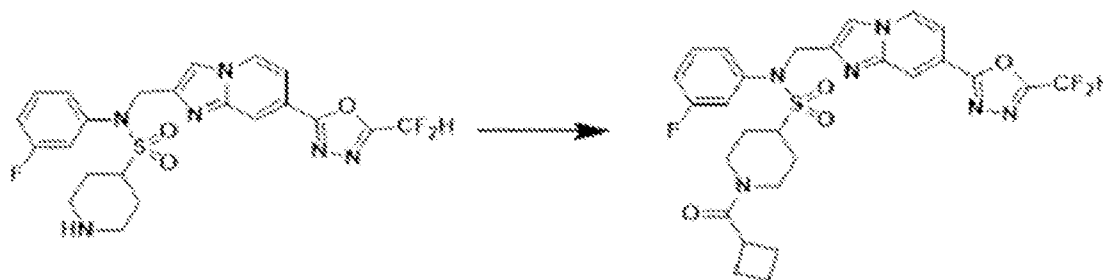


25 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el ácido 2-hidroxiacético (0.015 g, 0.197 mmol), la trietilamina (0.028 ml, 0.197 mmol), y el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0.056 g, 0.148 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, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y luego se concentró a presión reducida. El
30 concentrado se purificó mediante cromatografía (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/solución acuosa de diclorometano al 1% = 5% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.017 g, 31.2 %) como un gel blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dd, $J = 0.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 6.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.39 (tt, $J = 3.8, 11.5$ Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.23 (t, $J = 14.2$ Hz, 2H), 1.87 (qd, $J = 4.3, 12.4$ Hz, 2H);

5 LRMS (ES) m/z 565.0 ($\text{M}^+ + 1$.)

Ejemplo 30: Síntesis del Compuesto 4248, 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-sulfonamida

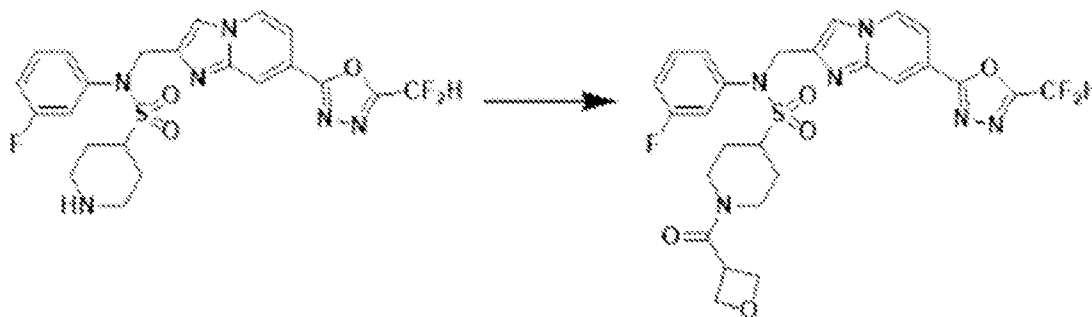


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.023 g, 0.197 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron 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, y se filtró a través de un filtro de plástico para eliminar un residuo sólido y una capa acuosa, y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía (placa de SiO_2 , 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 SiO_2 , 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 (0,010 g, 17,2 %) como sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.37-3.17 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.42-2.27 (m, 2H), 2.16 (tt, $J = 4.8, 8.8$ Hz, 4H), 2.05-1.68 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 588.9 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 31: Síntesis del Compuesto 4249, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-1-(oxetan-3-carbonil)piperidina-4-sulfonamida



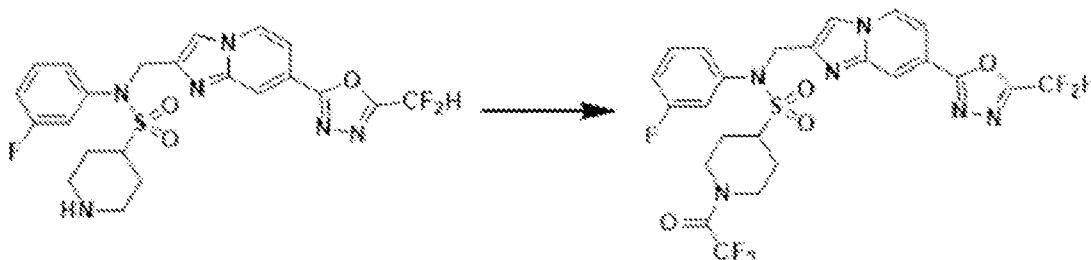
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el oxetano-3-carboxílico (0.020 g, 0.197 mmol), el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0.056 g, 0.148 mmol) y la trietilamina (0.028 ml, 0.197 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, y 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 (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, 21.8 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.28 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.92 (ddd, J = 5.8, 7.1, 16.4 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 5.9, 8.7 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.00 (tt, J = 7.1, 8.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.35 (tt, J = 3.8, 11.6 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 2.8, 12.2, 14.2 Hz, 1H), 2.66 (td, J = 2.9, 12.9, 13.7 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 6.1, 13.0, 20.0 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 591.0 (M⁺ + 1).

Ejemplo 32: Síntesis del Compuesto 4250, 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-sulfonamida

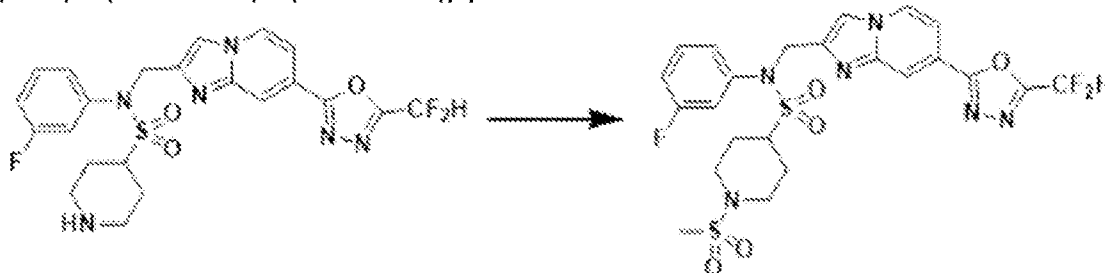


La N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.041 g, 0.197 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron 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, y 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 (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.025 g, 41.8 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 3H), 7.11-6.81 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.60 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.45 (ddt, J = 4.1, 7.3, 11.3 Hz, 1H), 3.20 (ddd, J = 2.8, 11.8, 14.4 Hz, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.27 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.04-1.88 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 602.7 (M⁺ + 1)

Ejemplo 33: Síntesis del Compuesto 4251, (7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)piperidina-4-sulfonamida



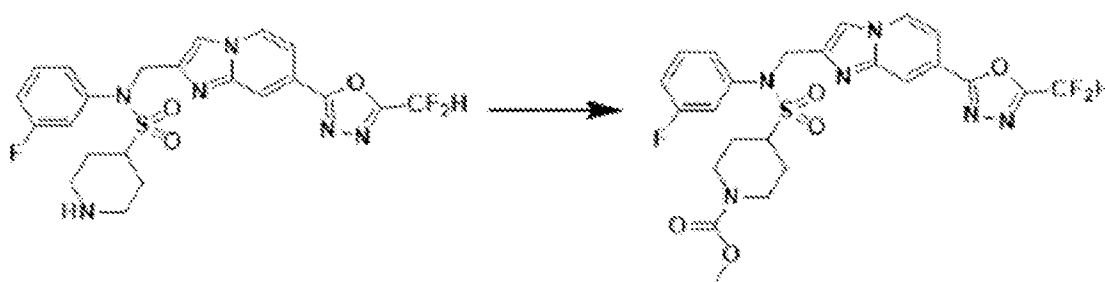
La N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el cloruro de metanosulfonilo (0.015 ml, 0.197 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron en diclorometano (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, y 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 (placa de SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.004 g, 6.2 %) como un sólido blanco.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dt, *J* = 0.8, 1.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.09-6.80 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.89 (dt, *J* = 4.2, 13.3 Hz, 2H), 3.24 (ddt, *J* = 3.8, 7.7, 11.1 Hz, 1H), 2.85-2.73 (m, 5H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 584.7 (*M*⁺ + 1).

- 10 **Ejemplo 34: Síntesis del Compuesto 4252, 4-(*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperidina-1-carboxilato de metilo**

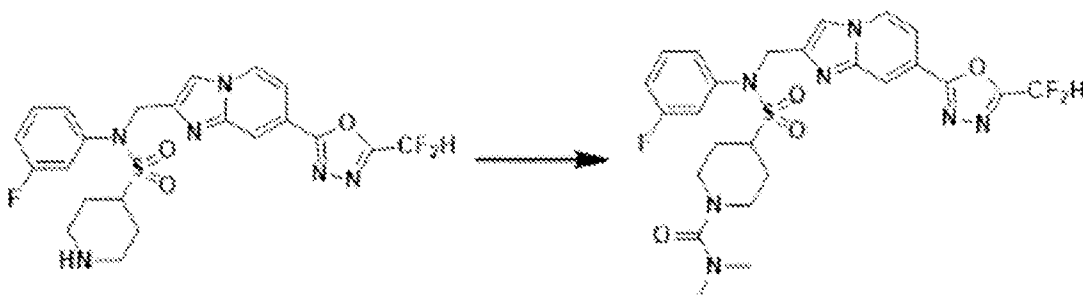


- 15 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el cloridato de carbono de metilo (0.019 g, 0.197 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron 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, 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 (0.025 g, 45.6%) como un sólido amarillo.

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dt, *J* = 0.8, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.7, 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.09-6.81 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (ddd, *J* = 3.7, 8.1, 11.8 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.82 (qd, *J* = 4.5, 12.4 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 565.4 (*M*⁺ + 1).

- 25 **Ejemplo 35: Síntesis del Compuesto 4253, 4-(*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)-*N,N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida.**



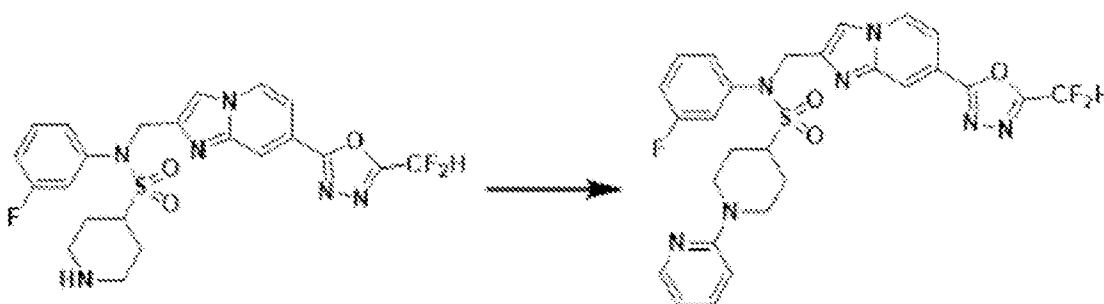
- 30 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, el cloruro dimetilcarbámico (0.021 g, 0.197 mmol) y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron 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, 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 (0.022 g, 38.4 %) como sólido blanco.

- 5 ¹H RNM(400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dt, *J* = 0.8, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.7, 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.77 (dt, *J* = 3.4, 13.9 Hz, 2H), 3.23 (tt, *J* = 3.8, 11.9 Hz, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.71 (td, *J* = 2.5, 12.9, 13.4 Hz, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.89 (qd, *J* = 4.1, 12.4 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 578.4 (*M*⁺ + 1).

10 **Ejemplo 36: Síntesis del Compuesto 4254, *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-sulfonamida**

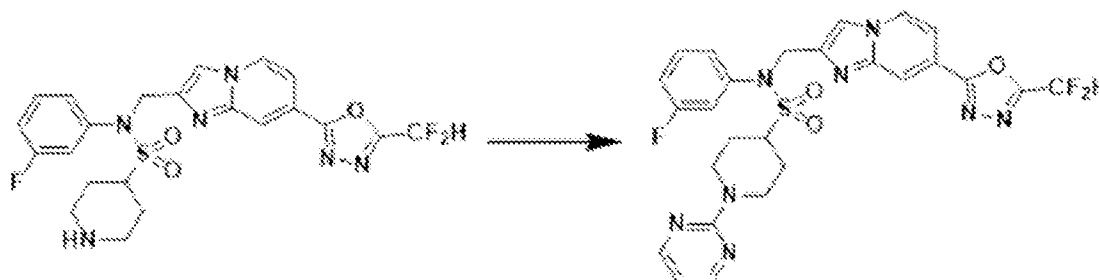


- 15 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina 4-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la 2-bromopiridina (0.031 g, 0.197 mmol), el RuPhos paladio G2 (0.004 g, 0.005 mmol) y el carbonato de cesio (0.064 g, 0.197 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 120°C durante 18 horas. Después, se bajó la temperatura a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa 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; 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% al 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0,005 g, 8.0%) como sólido amarillo.

- 25 ¹H RNM(400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.26 (m, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 8.20 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 7.3, 12.1 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 3.8, 8.2, 12.0 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.95 (qd, *J* = 4.2, 12.3 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 584.1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 37: Síntesis del Compuesto 4255, *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-sulfonamida



30 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 18, la 2-cloropirimidina (0.037 g, 0.197

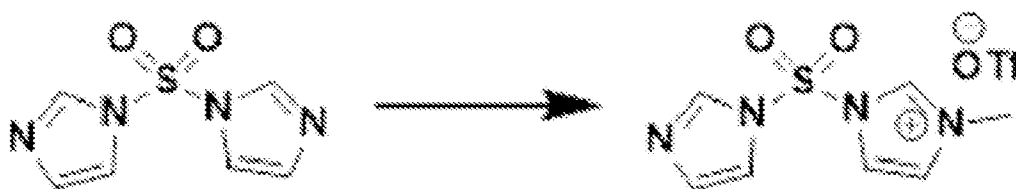
mmol), y el carbonato de potasio (0.041 g, 0.296 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml)/acetonitrilo (0.5 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico en 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 (0.012 g, 21.5 %) como sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 8.27 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.10-6.81 (m, 2H), 6.53 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.99-4.86 (m, 2H), 3.38 (ddt, $J = 3.7, 7.5, 11.9$ Hz, 1H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.89 (qd, $J = 4.4, 12.4$ Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 585.1 ($\text{M}^+ + 1$).

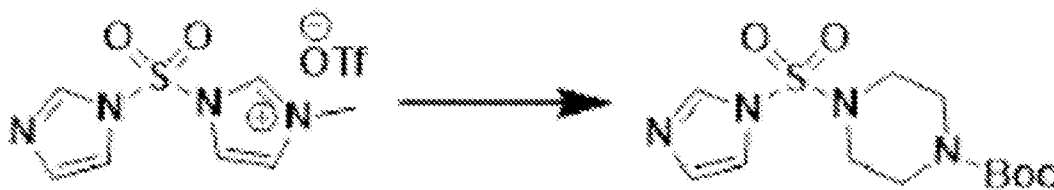
Ejemplo 38: Síntesis del compuesto 4256, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-metil-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

[Paso 1] Síntesis de Trifluorometanosulfonato 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io



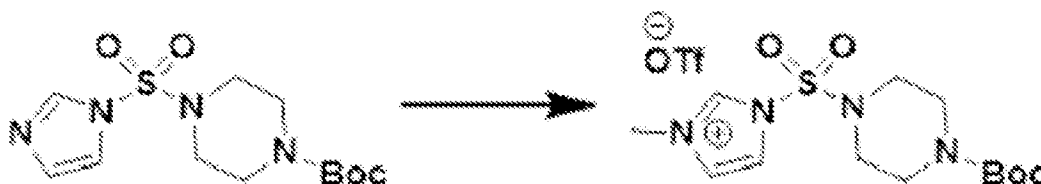
El 1,1'-sulfonylbis(1H-imidazol, 10.000 g, 50.454 mmol) y el trifluorometanosulfonato de metilo (4.981 ml, 45.409 mmol) se disolvieron en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (18.280 g, 100.0 %) como un sólido blanco sin purificación adicional.

[Paso 2] Síntesis de 4-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



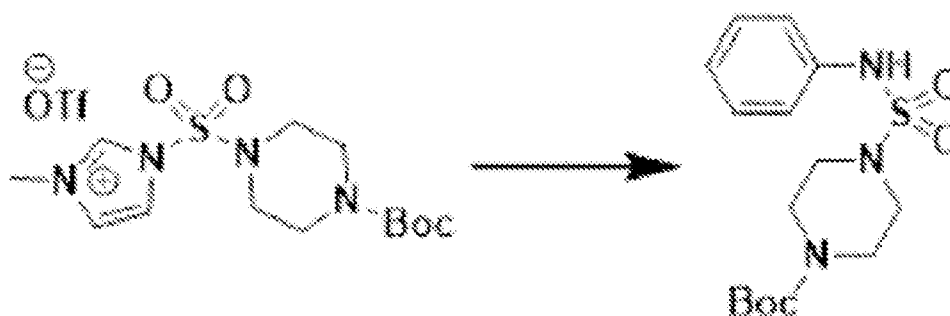
El trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io (18.000 g, 49.684 mmol) preparado en el paso 1 y el piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10.642 g, 57.137 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio 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 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 80 g; hexano/acetato de etilo = 0 % a 100 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (5.830 g, 37.1 %) como sólido blanco.

[Paso 3] Síntesis del trifluorometanosulfonato de 1-((4-*C*tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io



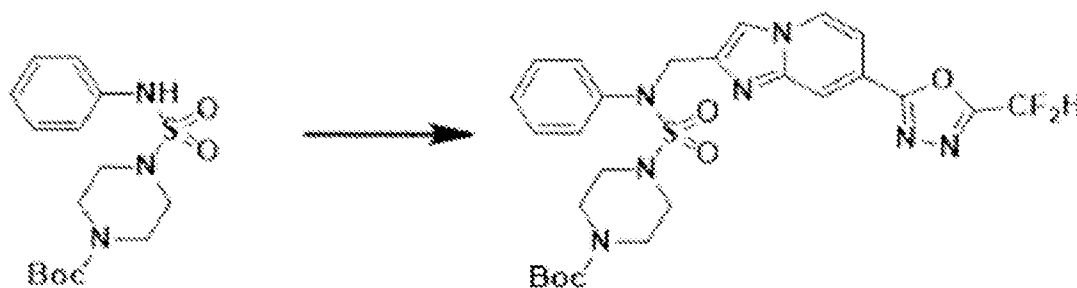
El 4-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (5.830 g, 18.427 mmol) preparado en el paso 2 y el trifluorometanosulfonato de metilo (2.223 ml, 20.270 mmol) se disolvieron en diclorometano (150 ml) a 0°C, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (8.850 g, 100.0 %) como un sólido blanco sin más purificación.

[Paso 4] Síntesis de 4-N-(fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



El trifluorometanosulfonato de 1-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonyl-3-metil-1H-imidazol-3-io (4.400 g, 9.158 mmol) preparado en el paso 3 y la anilina (1.003 ml, 10.989 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, la temperatura se bajó a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en el concentrado obtenido eliminando el solvente 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 (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (1.200 g, 38.4 %) como sólido beige.

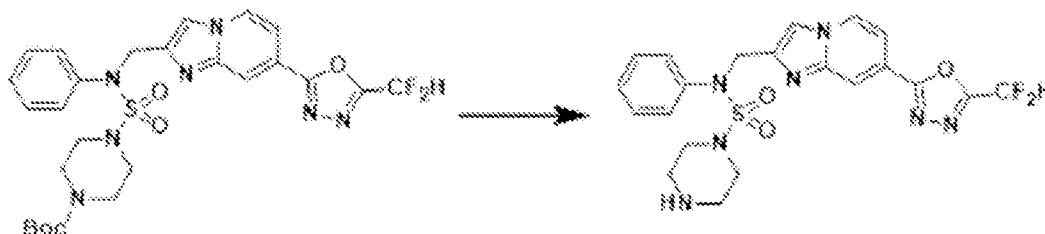
[Paso 5] Síntesis de 4-(S-(7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



El 4-(N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.300 g, 0.879 mmol) preparado en el paso 4, el 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.300 g, 1.054 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 1, el carbonato de potasio (0.182 g, 1.318 mmol) y el yoduro de potasio (0.073 g, 0.439 mmol) se disolvieron en *N,N* dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio 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 por cromatografía en

columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.450 g, 86.9 %) como sólido blanco.

[Paso 6] Síntesis de N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

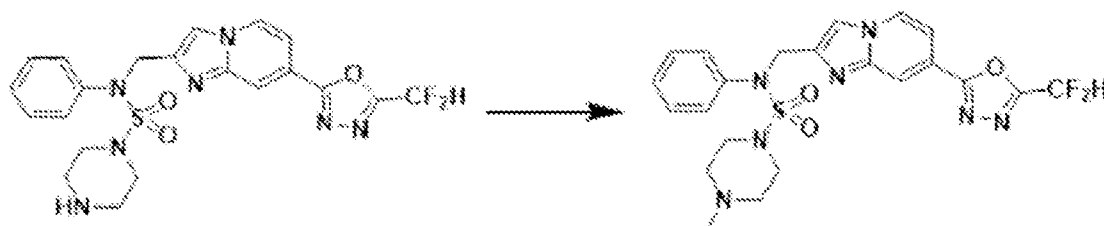


5

El 4-(N-(7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.470 g, 0.797 mmol) preparado en el paso 5, y el ácido trifluoroacético (1.221 ml, 15.942 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio 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, y se filtró. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (0.390 g, 100.0%) se obtuvo como un gel marrón sin purificación adicional.

10

[Paso 7] Síntesis del Compuesto 4256



La N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6, el formaldehído (0.006 g, 0.204 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.102 mmol), y el triacetoxiborohidruro de sodio (0.065 g, 0.305 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, se extrajo con diclorometano, y 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, 38.9 %) como un sólido amarillo.

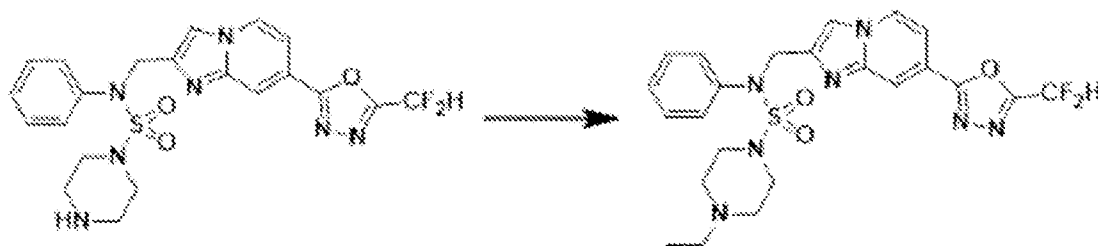
20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (t, J = 51.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 2.71-2.28 (m, 7H);

25

LRMS (ES) m/z 504.3 (M⁺ + 1).

Ejemplo 39: Síntesis del Compuesto 4257, N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-4-etil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

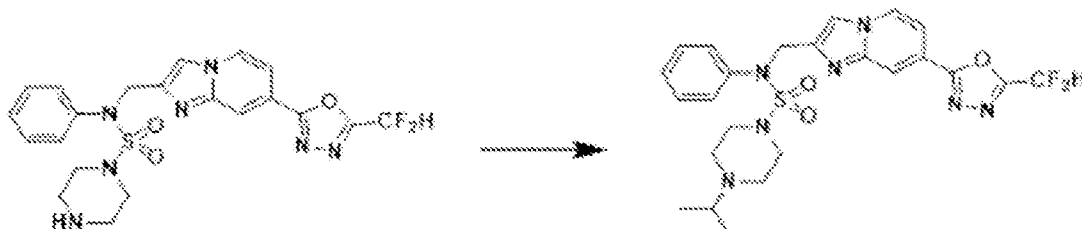


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, el acetaldehído (0.009 g, 0.204 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.102 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.306 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, 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, 45.4%) como sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.45 (s, 6H), 1.10 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 518.2 (*M*⁺ + 1).

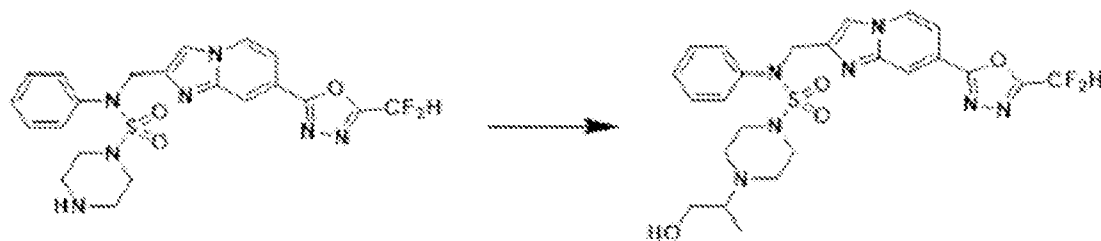
Ejemplo 40: Síntesis del Compuesto 4258, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-4-isopropil-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida



La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, la propan-2-ona (0.012 g, 0.204 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.102 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.306 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, 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, 58.9 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.70 (s, 1H), 2.48 (s, 4H), 1.02 (s, 6H);

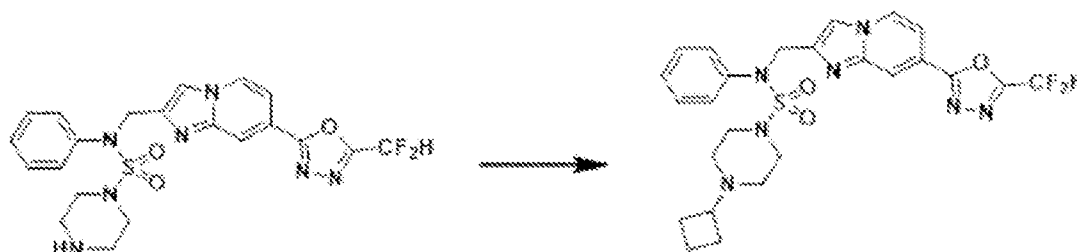
LRMS (ES) *m/z* 532.3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 41: Síntesis del Compuesto 4191, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-(1-hidroxiopropano-2-il)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, la 1-hidroxiopropan-2-ona (0.015 g, 0.204 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.102 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.306 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, 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, 34.0 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dt, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.41-3.20 (m, 5H), 2.85 (s, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 0.92-0.87 (m, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 548.3 (*M*+ + 1).

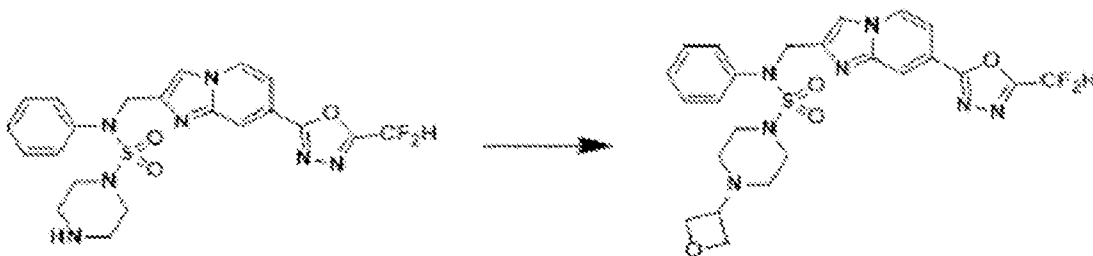
Ejemplo 42: Síntesis del Compuesto 4260, 4-ciclobutil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, la ciclobutanona (0.014 g, 0.204 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.102 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.306 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, 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, 39.6 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.70 (s, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 544.1 (*M*+ + 1).

Ejemplo 43: Síntesis del Compuesto 4261, *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-sulfonamida

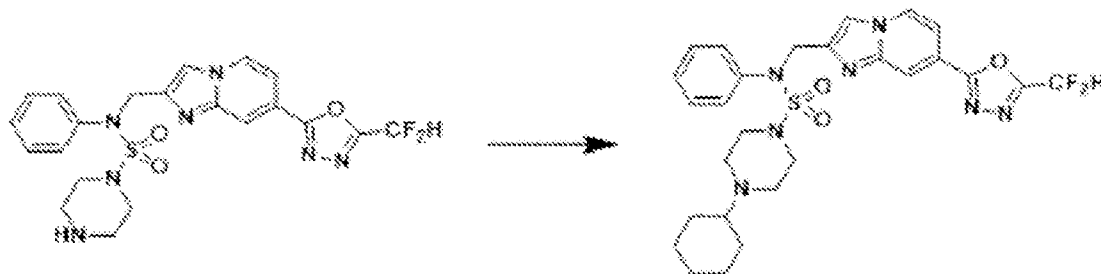


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 2 del Ejemplo 133, la oxetan-3-ona (0.015 g, 0.204 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.102 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.306 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, 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, 39.5 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.04-6.86 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.36 (s, 4H), 2.37 (s, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 545.9 (*M*⁺ + 1)

Ejemplo 44: Síntesis del Compuesto 4262, 4-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

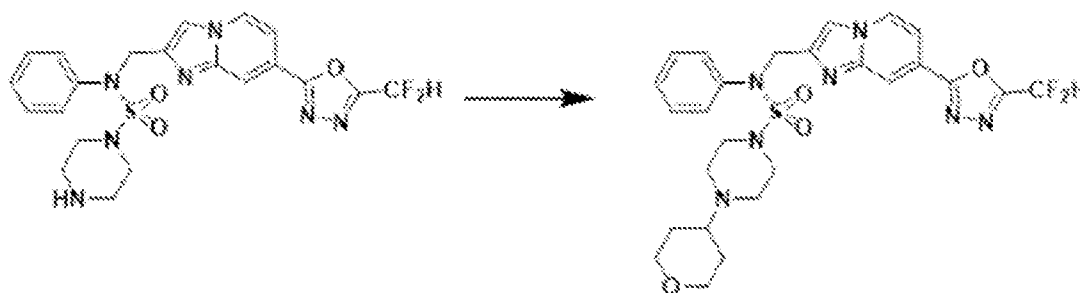


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, la ciclohexanona (0.020 g, 0.204 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.102 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.306 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, 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, 49.7 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.25 (s, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.17 (d, *J* = 86.7 Hz, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 572.2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 45: Síntesis del Compuesto 4263, *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)piperazina-1-sulfonamida

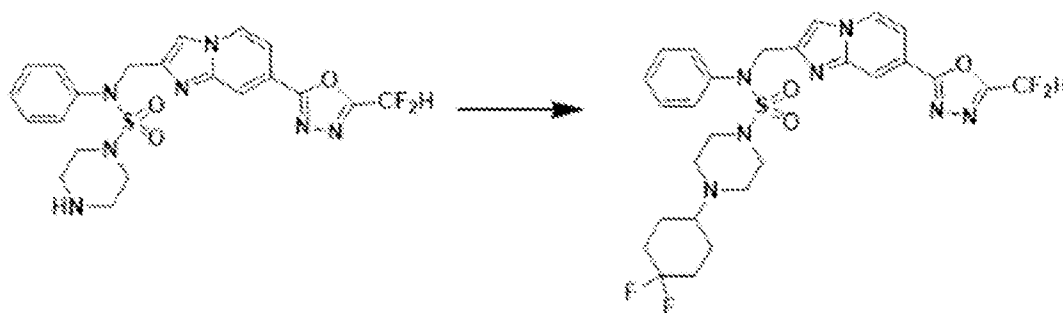


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, la tetrahydro-4H-piran-4-ona (0.015 g, 0.153 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.102 mmol), el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.306 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.102 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, 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, 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 (0.017 g, 29.5 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 4.3, 11.3 Hz, 2H), 3.36 (td, *J* = 1.9, 11.9 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.53 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.43 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.53 (qd, *J* = 4.5, 12.0 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 574.4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 46: Síntesis del Compuesto 4264, 4-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

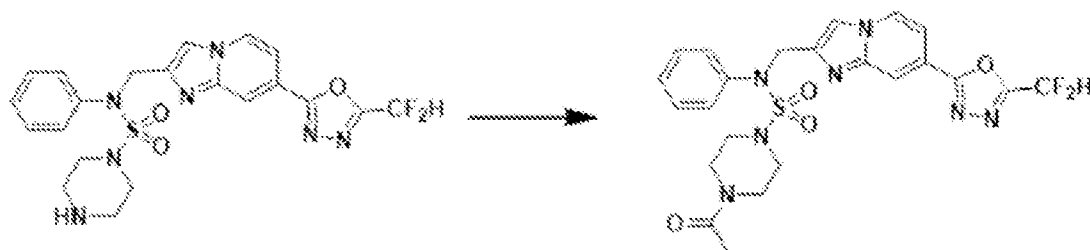


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.021 g, 0.153 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.102 mmol), el triacetoxiborohidruro sódico (0.065 g, 0.306 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.102 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 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, 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 (0.011 g, 18.2 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 1.7, 7.5, 13.0 Hz, 3H), 7.35 (dd, *J* = 6.9, 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.25 (s, 4H), 2.51 (s, 4H), 2.39 (s, 1H), 2.13 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.83-1.53 (m, 6H);

LRMS (ES) m/z 608.5 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 47: Síntesis del Compuesto 4265, 4-acetil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

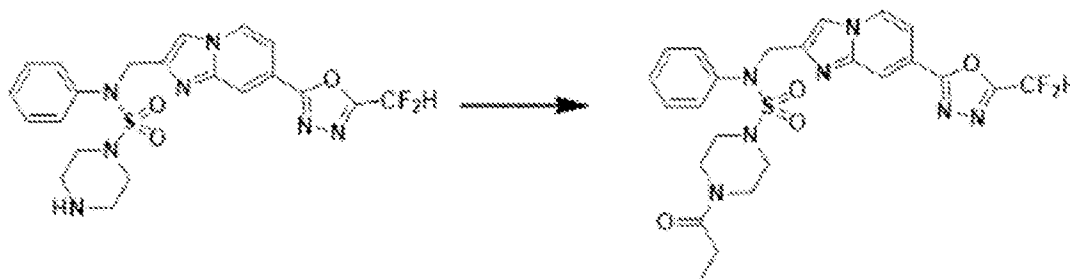


5 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, el cloruro de acetilo (0.011 ml, 0.153 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.306 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (SiO_2 , cartucho de 4g; metanol/diclorometano = 0% a 5%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.024 g, 43.5%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.36 (ddd, $J = 1.4, 6.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.22 (dt, $J = 5.2, 10.9$ Hz, 4H), 2.08 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 532.4 ($M^+ + 1$).

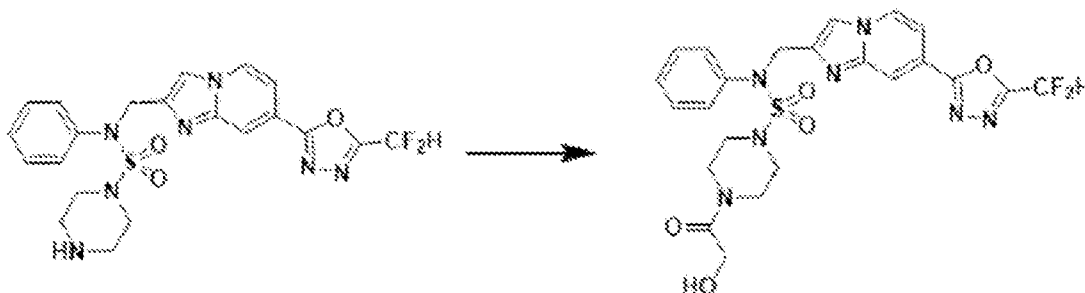
Ejemplo 48: Síntesis del Compuesto 4266, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-4-propionilpiperazina-1-sulfonamida



20 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, el cloruro de propionilo (0.014 g, 0.153 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.306 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 después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO_2 , $20 \times 20 \times 1$ mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.017 g, 30.9%) como un sólido blanco.

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 3H), 6.95 (t, $J = 51.7$ Hz, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.22 (q, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.32 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

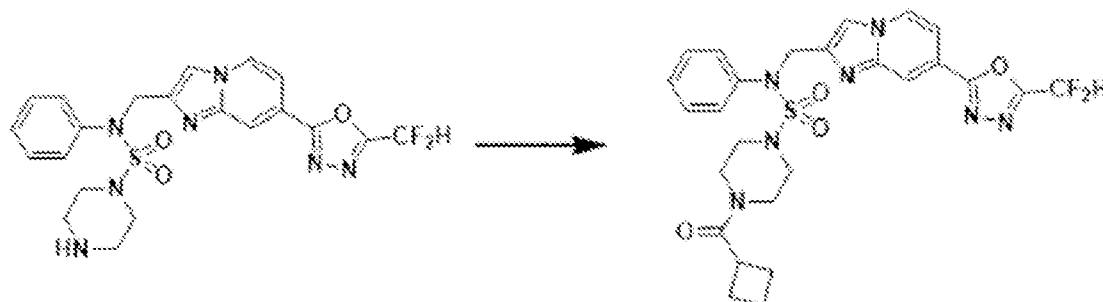
LRMS (ES) m/z 546.0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 49: Síntesis del Compuesto 4267, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-4-(2-hidroxiacetil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, el ácido 2-hidroxiacético (0.012 g, 0.153 mmol), el hexafluorofosfato de 1 [bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido (HATU, 0.058 g, 0.153 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.306 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 después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; metanol/diclorometano= 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.017 g, 30.9%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dt, *J*= 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J*= 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (dd, *J*= 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.96 (t, *J*= 51.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.66 (t, *J*= 5.2 Hz, 2H), 3.26 (d, *J*= 6.5 Hz, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 546.0 (*M*⁺ + 1).

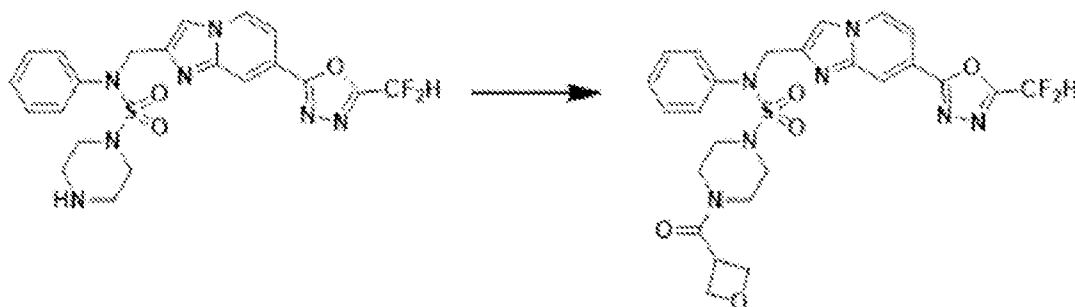
Ejemplo 50: Síntesis del Compuesto 4268, 4-(ciclobutanocarbonil)-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.018 g, 0.153 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.306 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, 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; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró, y después el producto obtenido se purificó de nuevo por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; metanol/solución acuosa de diclorometano al 1% = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.010 g, 17.6%) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.22 (dd, *J*= 0.9, 7.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, *J*= 1.7, 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*= 1.8, 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, *J*= 51.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.59 (t, *J*= 5.1 Hz, 2H), 3.31 (t, *J*= 5.0 Hz, 2H), 3.20 (ddd, *J*= 3.1, 5.5, 10.8 Hz, 5H), 2.33 (dq, *J*= 9.1, 11.5 Hz, 2H), 2.14 (qd, *J*= 4.6, 8.8 Hz, 2H), 2.03-1.81 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 571.9 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 51: Síntesis del Compuesto 4269, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-carbonil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

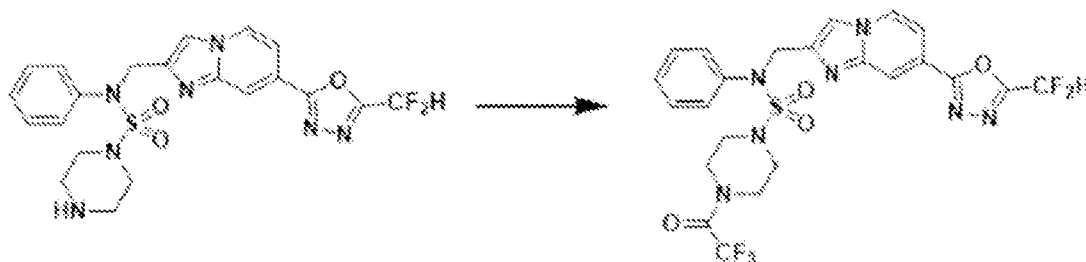


- 5 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, el ácido de oxetano-3-carboxílico (0.016 g, 0.153 mmol), el 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 0.058 g, 0.153 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.306 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 después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, cartucho de 4g; metanol/diclorometano = 0% a 5%) 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 (0.006 g, 10.2%) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.7, 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.89 (dd, *J* = 5.9, 7.1 Hz, 2H), 4.79 (dd, *J* = 5.9, 8.7 Hz, 2H), 3.97 (tt, *J* = 7.0, 8.7 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.28-3.10 (m, 6H);

LRMS (ES) m/z 574.1 ($M^+ + 1$).

- 20 **Ejemplo 52: Síntesis del Compuesto 4270, *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)piperazina-1-sulfonamida**

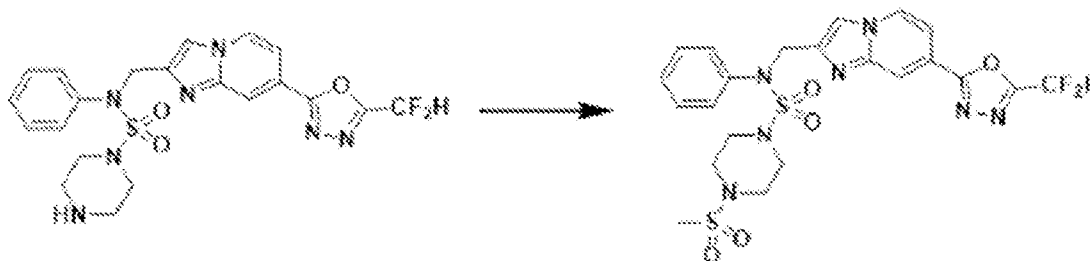


- 25 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, el anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.026 g, 0.123 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.306 mmol) se disolvieron 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 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 (0.021 g, 35.3%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dd, *J* = 1.0, 1.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.49-7.26 (m, 5H), 6.96 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.37-3.29 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 585.8 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 53: Síntesis del Compuesto 4271, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-4-(metilsulfonyl)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida

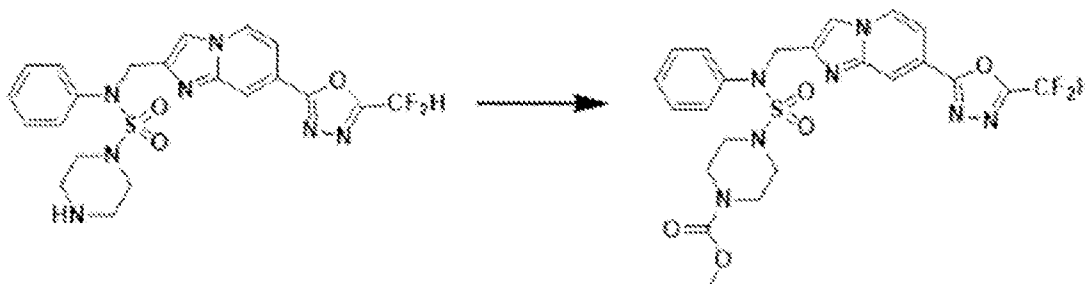


5 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, el cloruro de metanosulfonilo (0.012 ml, 0.153 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.306 mmol) se disolvieron en diclorometano (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 después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 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 × 20 × 1 mm; metanol/solución acuosa de diclorometano al 1% = 0% a 5%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.002 g, 2.9 %) como sólido amarillo.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10-6.82 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.41-3.29 (m, 4H), 3.22 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.78 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 567.9 ($M^+ + 1$).

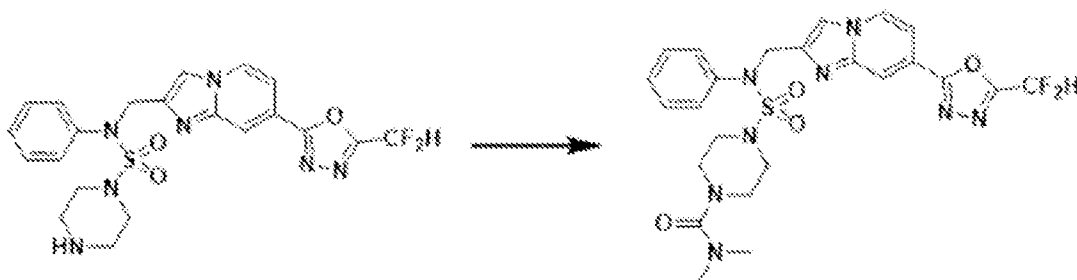
20 **Ejemplo 54: Síntesis del Compuesto 4272, 4-(*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de metilo**



25 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, cloridato carbono de metilo (0.014 g, 0.153 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.306 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, 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; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.012 g, 21.8%) como un sólido blanco.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dt, *J* = 0.9, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.20 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H);

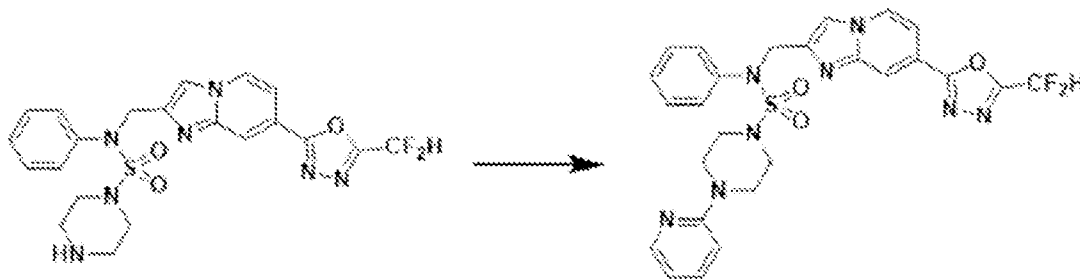
LRMS (ES) m/z 547.8 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 55: Síntesis del Compuesto 4273, 4-(N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida

La N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, el cloruro dimetilcarbámico (0.016 g, 0.153 mmol), y la trietilamina (0.043 ml, 0.306 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 después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; metanol/diclorometano= 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.020 g, 35.3 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (dt, J= 0.8, 1.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, J= 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (dd, J= 1.7, 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 1H), 6.95 (t, J= 51.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.29-3.15 (m, 8H), 2.82 (s, 6H);

LRMS (ES) m/z 547.8 (M⁺ + 1).

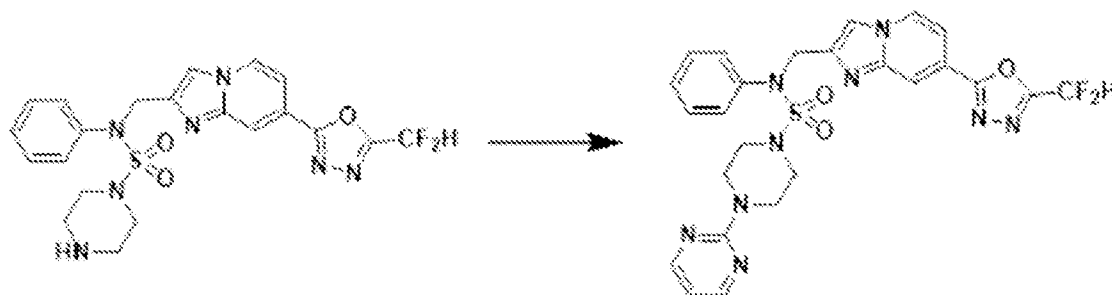
Ejemplo 56: Síntesis del Compuesto 4274, N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenil-4-(piridin-2-il)piperazina-1-sulfonamida

La N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, la 2-cloropiridina (0.032 g, 0.204 mmol), el RuPhos paladio G2 (0.004 g, 0.005 mmol), y el carbonato de cesio (0.067 g, 0.204 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 bajó la temperatura hasta la temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió una solución acuosa 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. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; metanol/diclorometano= 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.003 g, 5.7%) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (dd, J= 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 7.77 (d, J= 0.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.95 (t, J= 51.7 Hz, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.53 (q, J= 4.6, 4.0 Hz, 4H), 3.35 (dd, J= 6.4, 3.9 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 567.5 (M⁺ + 1).

Ejemplo 57: Síntesis del Compuesto 4275, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-sulfonamida



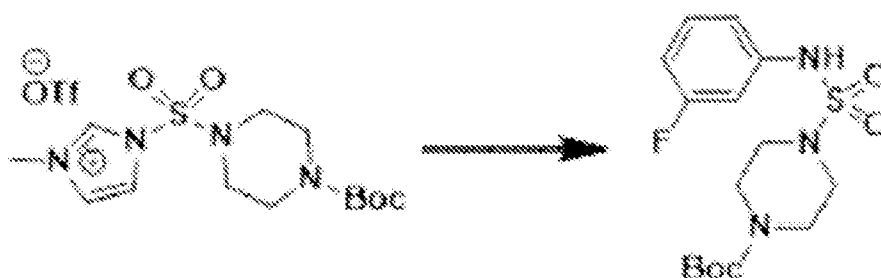
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.102 mmol) preparada en el paso 6 del Ejemplo 38, la 2-cloropirimidina (0.023 g, 0.204 mmol), y el carbonato de potasio (0.042 g, 0.306 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (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. El concentrado se purificó por cromatografía (placa de SiO₂, 20 × 20 × 1 mm; metanol/diclorometano = 0% a 7%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.023 g, 39.2%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.54 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.32-3.23 (m, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 568.0 (*M*⁺ + 1).

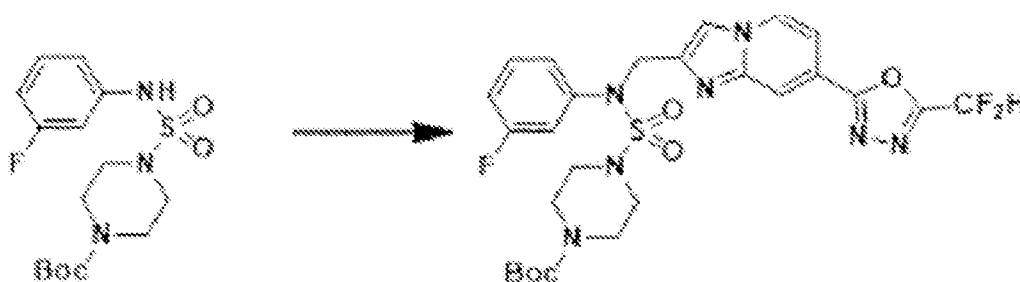
Ejemplo 58: Síntesis del Compuesto 4297, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida

[Paso 1] Síntesis de 4-(*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



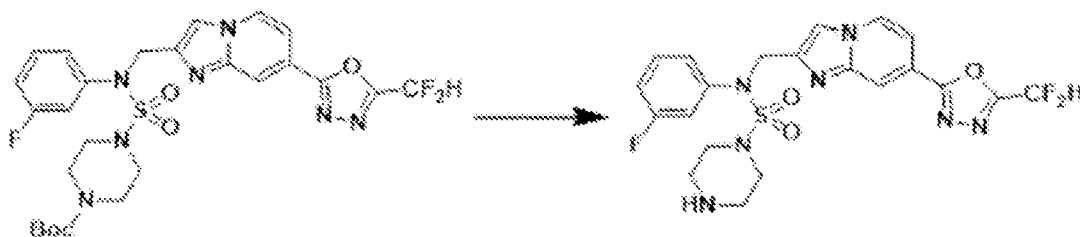
El trifluorometanosulfonato 1-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (4.400 g, 9.158 mmol) preparado en el paso 3 del Ejemplo 38 y la 3-fluoroanilina (1.221 g, 10.989 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se calentó a reflujo durante 18 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 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 (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0% a 20%) y se concentró para obtener el compuesto del título (2.400 g, 72.9%) como un sólido beige.

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



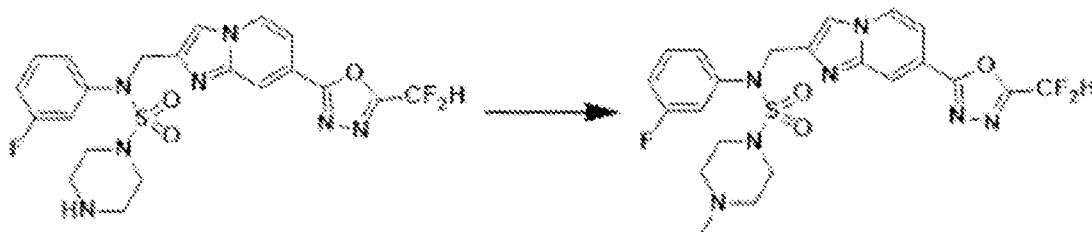
El 4-(*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.300 g, 0.835 mmol) preparado en el paso 1, el 2-(2-(2-clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.285 g, 1.002 mmol) preparado en el paso 5 del Ejemplo 1, el carbonato de potasio (0.173 g, 1.252 mmol) y el yoduro de potasio (0.069 g, 0.417 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio 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 (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.400 g, 78.9 %) como sólido blanco.

[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)piperazina-1-sulfonamida



El 4-(*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1 carboxilato de tert-butilo (0.450 g, 0.741 mmol) preparado en el paso 2 y el ácido trifluoroacético (1.134 ml, 4.841 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 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, y se filtró. Después de la concentración a presión reducida, el compuesto del título (0.376 g, 100.0%) se obtuvo como un gel marrón sin purificación adicional.

[Paso 4] Síntesis del Compuesto 4297



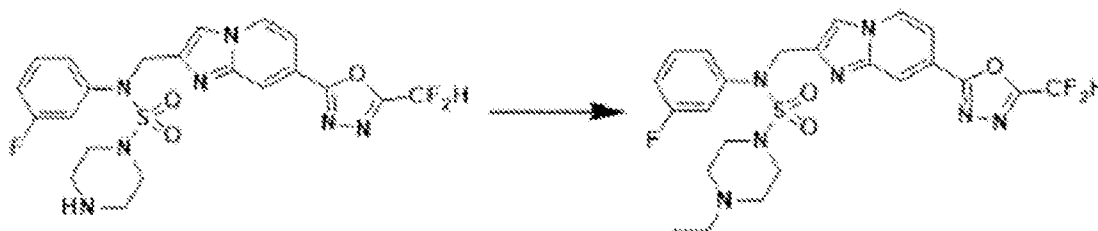
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3, el formaldehído (0.006 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 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, 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, 46.7 %) como un sólido amarillo.

¹H RNM (700 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 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), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.05-6.84 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.38 (s, 4H), 2.39 (s, 7H);

LRMS (ES) *m/z* 523.1 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 59: Síntesis del compuesto 4298, *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-sulfonamida

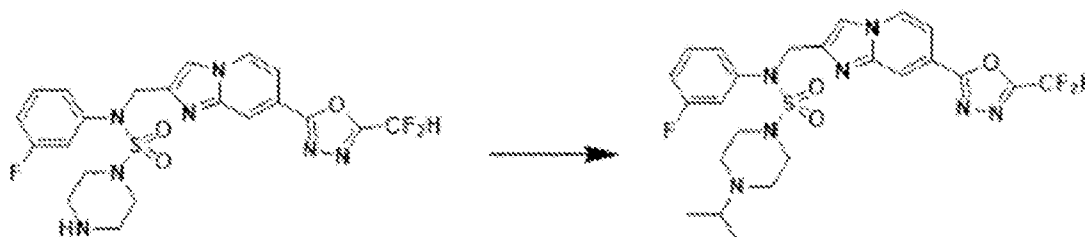


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el acetaldehído (0.009 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol) y el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 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, 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, 36.0 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN(700 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.06-6.84 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.46 (s, 6H), 1.12 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 536.3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 60: Síntesis del compuesto 4299, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida

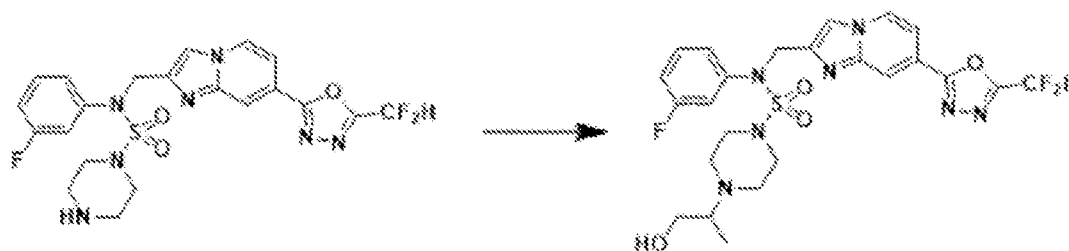


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, la propan-2-ona (0.011 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 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, 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, 44.3 %) como un sólido amarillo.

^1H RNM(700 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.28 (m, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.04-6.80 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.49 (s, 4H), 1.03 (s, 6H);

LRMS (ES) m/z 549.9 ($\text{M}^+ + 1$)

5 **Ejemplo 61: Síntesis del compuesto 4300, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazina-1-sulfonamida**

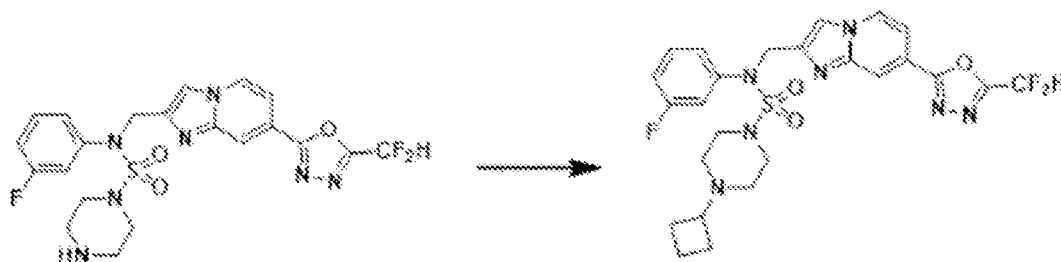


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, la 1-hidroxiopropan-2-ona (0.015 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 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, 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 (0.032 g, 57.4 %) como un sólido amarillo.

^1H RNM(400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (dt, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.11-6.77 (m, 2H), 5.09 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 18.2$ Hz, 5H), 2.86 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 566.4 ($\text{M}^+ + 1$).

20 **Ejemplo 62: Síntesis del compuesto 4301, 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-sulfonamida**

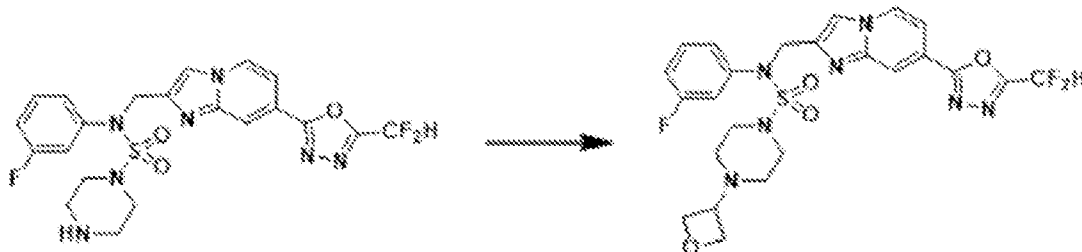


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, la ciclobutanona (0.014 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 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, 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 (0.022 g, 39.8 %) como un sólido amarillo.

^1H RNM (700 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.05-6.86 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.70 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 562.2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 63: Síntesis del Compuesto 4302, *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-sulfonamida

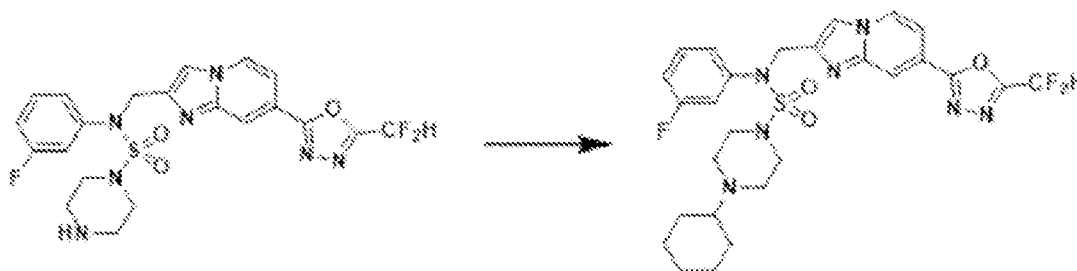


5 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, la oxetan-3-ona (0.014 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18
10 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 (0.017 g, 30.6 %) como un sólido amarillo.

15 ¹H RNM (700 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dt, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.05-6.83 (m, 2H), 5.11-5.07 (m, 2H), 4.71-4.55 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.36 (s, 4H);

LRMS (ES) m/z 564.5 ($M^+ + 1$).

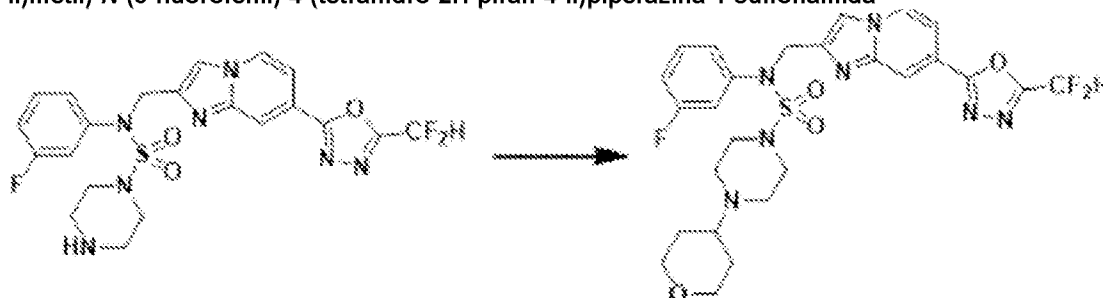
Ejemplo 64: Síntesis del Compuesto 4303, 4-ciclohexil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida.



20 La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, la ciclohexanona (0.019 g, 0.197 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), y el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 18
25 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, 49.9 %) como un sólido amarillo.

30 ¹H RNM (700 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dt, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.05-6.86 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.25 (s, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.25-1.06 (m, 6H);

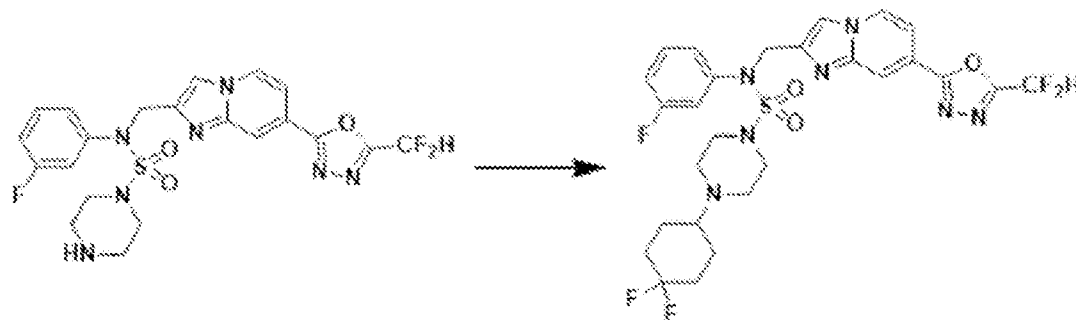
LRMS (ES) m/z 590.0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 65: Síntesis del Compuesto 4304, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-sulfonamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, la tetrahidro-4H-piran-4-ona (0.015 g, 0.148 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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 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 (0.021 g, 37.5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 7.10 - 6.80 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.36 (td, *J* = 2.0, 11.8 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.53 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.44 (s, 1H), 1.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.53 (qd, *J* = 4.6, 12.0 Hz, 2H);

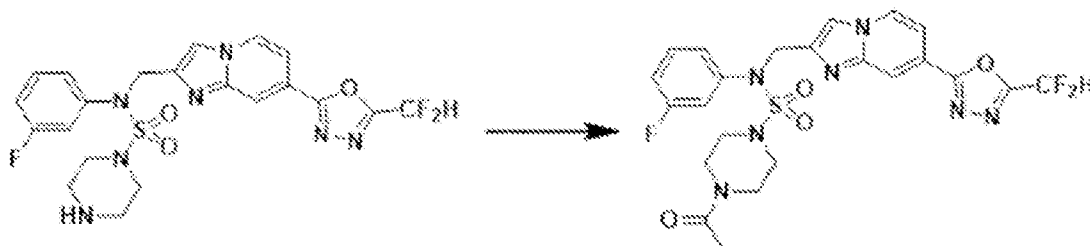
LRMS (ES) *m/z* 592.2 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 66: Síntesis del Compuesto 4305, 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)piperazina-1-sulfonamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, la 4,4-difluorociclohexan-1-ona (0.020 g, 0.148 mmol), el ácido acético (0.006 ml, 0.099 mmol), el triacetoxiborohidruro sódico (0.063 g, 0.296 mmol), y la trietilamina (0.014 ml, 0.099 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 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, 31.8 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.09-6.81 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.25 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.51 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.38 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.13 (q, *J* = 10.2, 10.8 Hz, 2H), 1.84-1.53 (m, 6H);

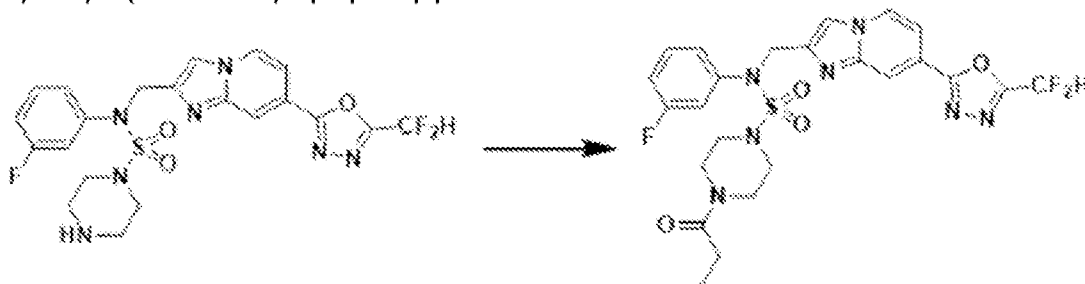
LRMS (ES) *m/z* 626.0 (*M*⁺ + 1)

Ejemplo 67: Síntesis del Compuesto 4306, 4-acetil-*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el cloruro de acetilo (0.011 ml, 0.148 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 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, 36.2 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (dt, *J* = 0.8, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.29-3.17 (m, 4H), 2.09 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 550.4 (*M*⁺ + 1).

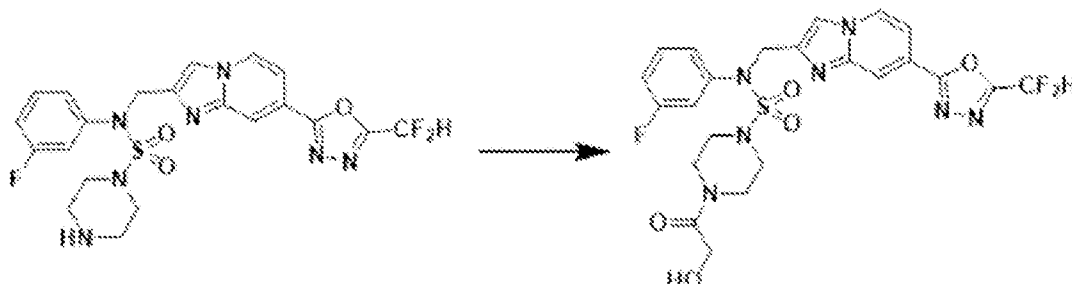
Ejemplo 68: Síntesis del Compuesto 4307, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-propionilpiperazina-1-sulfonamida

La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el cloruro de propionilo (0.014 ml, 0.148 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 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 (0.013 g, 36.8 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34-8.28 (m, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.23 (dt, *J* = 5.1, 11.2 Hz, 4H), 2.33 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 563.9 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 69: Síntesis del Compuesto 4308, *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-sulfonamida

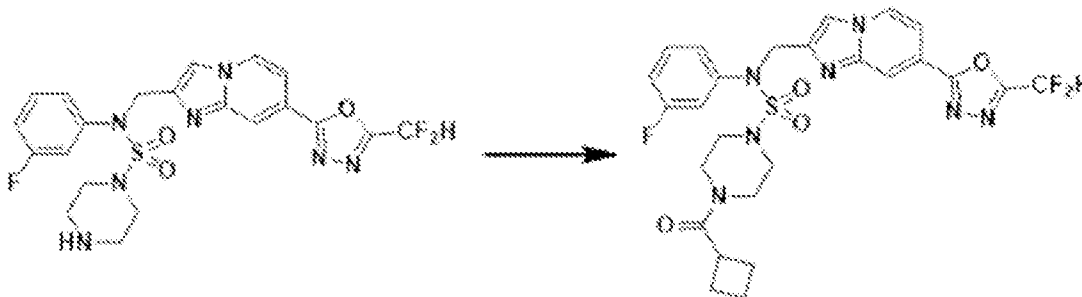


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el cloruro de 2-hidroxiacético (0.011 ml, 0.148 mmol), la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol), y el 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio hexafluorofosfato (HATU, 0.056 g, 0.148 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 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 (0.019 g, 33.4 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.28 (m, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 3H), 7.12-6.81 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 566.3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 70: Síntesis del Compuesto 4309, 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-sulfonamida

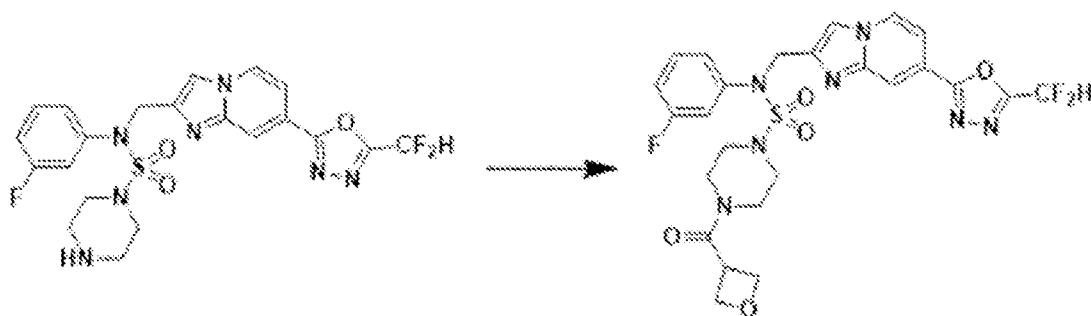


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.014 ml, 0.148 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron 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 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 (0.014 g, 23.4 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.6, 7.1 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.32 (td, *J* = 2.7, 9.0 Hz, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 590.0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 71: Síntesis del Compuesto 4310, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(oxetano-3-carbonil)piperazina-1-sulfonamida

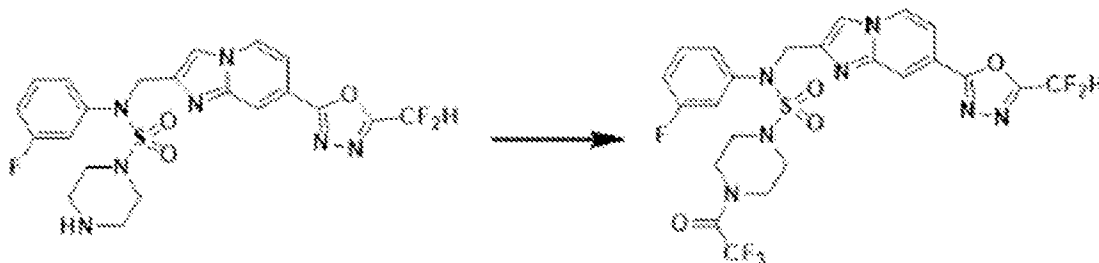


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el ácido oxetano-3-carboxílico (0.015 g, 0.148 mmol), la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol), y el 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio hexafluorofosfato (HATU, 0.056 g, 0.148 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 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 (0.006 g, 10.8 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.11-6.81 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.79 (dd, *J* = 6.2, 8.5 Hz, 2H), 3.97 (p, *J* = 7.7, 8.2 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.24 (dt, *J* = 4.8, 10.2 Hz, 4H), 3.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 592.5 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 72: Síntesis del Compuesto 4311, *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-sulfonamida

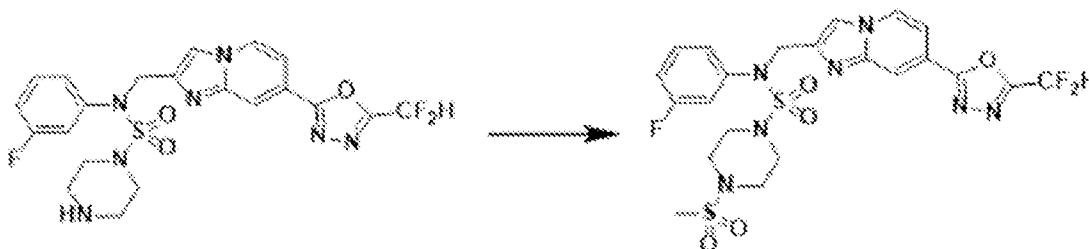


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.031 ml, 0.148 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron 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 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 (0.016 g, 26.7 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.11-6.81 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.34 (dq, *J* = 2.5, 7.8 Hz, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 604.0 (*M*⁺ + 1)

Ejemplo 73: Síntesis del Compuesto 4312, *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-sulfonamida

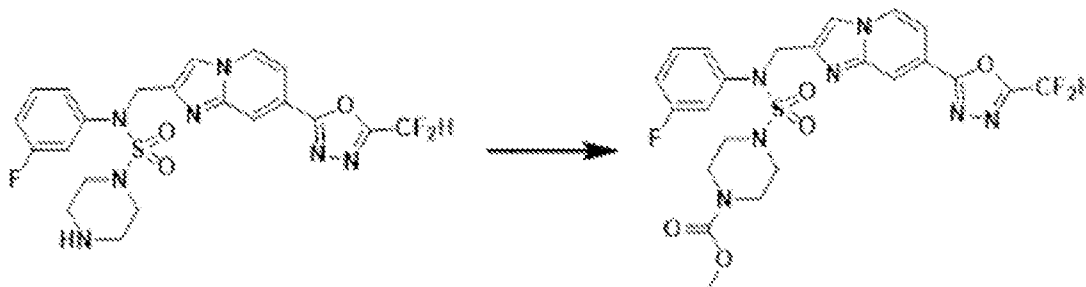


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.040 g, 0.079 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el cloruro de metanosulfonilo (0.009 ml, 0.118 mmol), y la trietilamina (0.033 ml, 0.236 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml) a 0°C, y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. 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 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 (0.015 g, 33.1 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dt, *J* = 0.8, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 4H), 3.22 (dd, *J* = 3.6, 6.3 Hz, 4H), 2.78 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 586.0 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 74: Síntesis del Compuesto 4313, 4-(*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de metilo

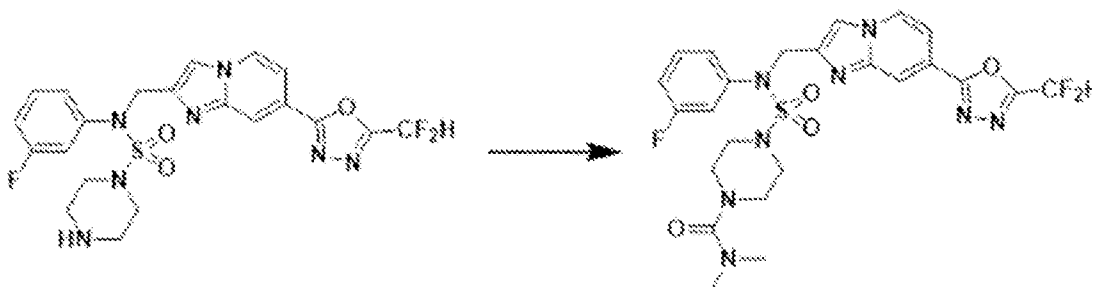


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el cloridato carbono de metilo (0.014 ml, 0.148 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron 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 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 (0.014 g, 24.4 %) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.27 (m, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.21 (dd, *J* = 4.0, 6.3 Hz, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 566.4 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 75: Síntesis del Compuesto 4314, 4-(*N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)-*N,N*-dimetilpiperazin-1-carboxamida

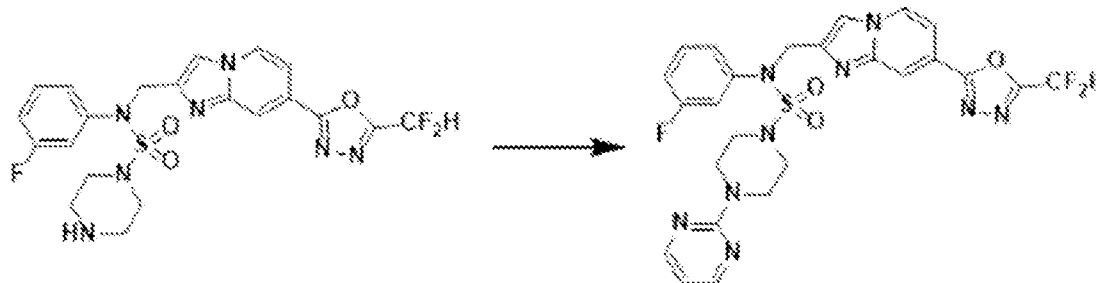


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, el cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.016 ml, 0.148 mmol), y la trietilamina (0.041 ml, 0.296 mmol) se disolvieron 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 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 (0.016 g, 27.5 %) como sólido blanco.

¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 8.32-8.27 (m, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 1.7, 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 3H), 7.11-6.79 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 4H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.83 (s, 6H);

LRMS (ES) *m/z* 579.3 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 76: Síntesis del Compuesto 4315, *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-sulfonamida

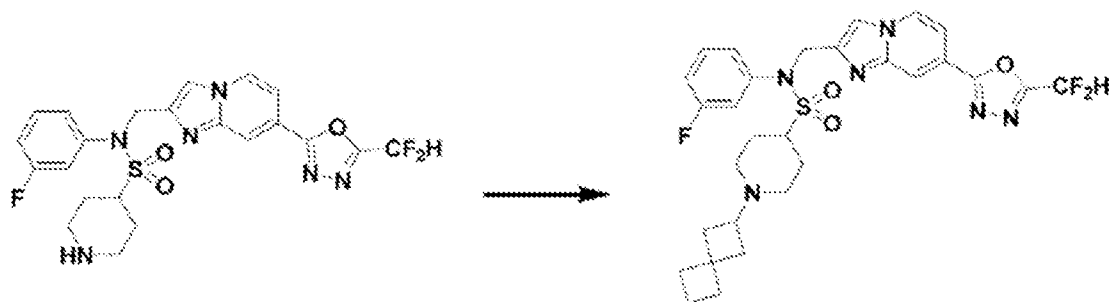


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.050 g, 0.099 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 58, la 2-cloropirimidina (0.023 g, 0.197 mmol) y el carbonato de potasio (0.041 g, 0.296 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (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. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato sódico 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 (0.012 g, 20.3%) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.11-6.80 (m, 2H), 6.55 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.86-3.78 (m, 4H), 3.30 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H);

LRMS (ES) *m/z* 586.5 (*M*⁺ + 1).

Ejemplo 77: Síntesis del Compuesto 4616, *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-sulfonamida

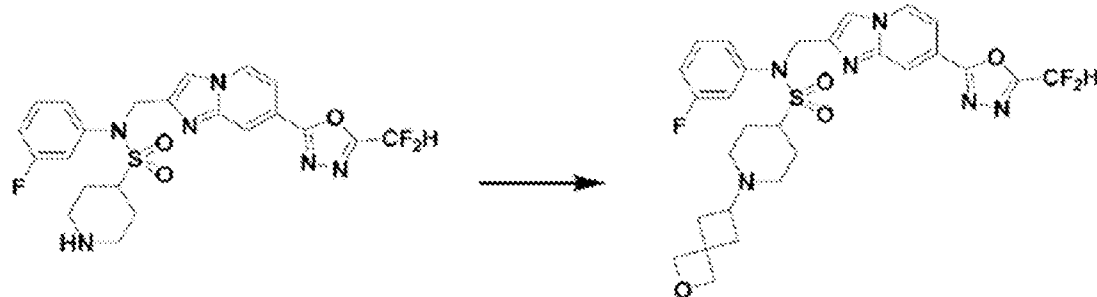


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.100 g, 0.197 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la espiro[3.3]heptan-2-ona (0.043 g, 0.395 mmol), el ácido acético (0.011 ml, 0.197 mmol), y la triacetoxiborohidruro sódico (0.126 g, 0.592 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 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.100 g, 84.3%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.79 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.12-2.87 (m, 3H), 2.49 (d, *J* = 39.3 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 9.2, 6.1, 2.7 Hz, 1H), 2.19-2.04 (m, 4H), 2.04-1.61 (m, 11H);

LRMS (ES) *m/z* 601.1 (*M*⁺+1).

Ejemplo 78: Síntesis del Compuesto 4617, *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-sulfonamida

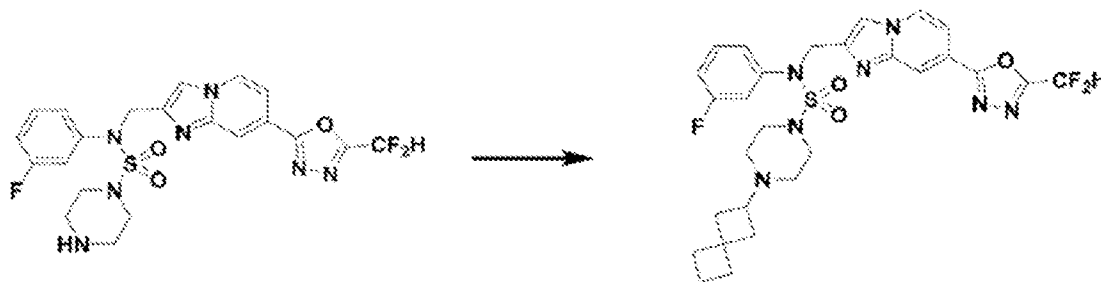


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidina-4-sulfonamida (0.100 g, 0.197 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona (0.044 g, 0.395 mmol), el ácido acético (0.011 ml, 0.197 mmol), y la triacetoxiborohidruro sódico (0.126 g, 0.592 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 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.100 g, 84.0%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 3H), 7.11-6.79 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.75-4.64 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.13-2.88 (m, 3H), 2.59-2.31 (m, 3H), 2.08 (ddd, *J* = 49.8, 24.9, 14.0 Hz, 4H), 1.89 (d, *J* = 35.1 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 603.3 (*M*⁺+1).

Ejemplo 79: Síntesis del Compuesto 4622, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(espiro[3.3]heptan-2-il)piperazina-1-sulfonamida

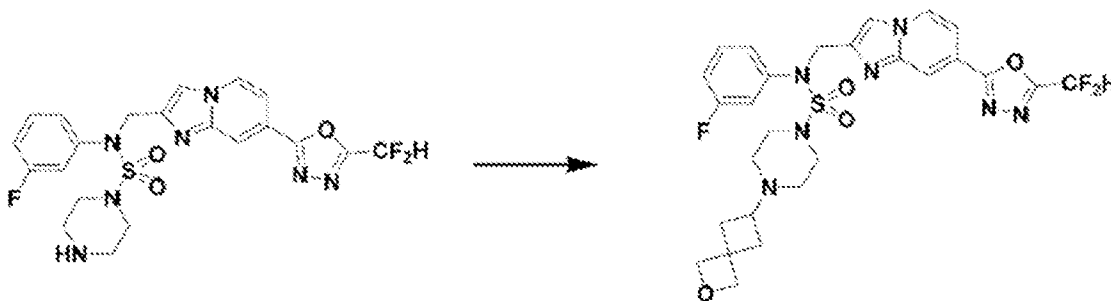


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.090 g, 0.177 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la espiro[3.3]heptan-2-ona (0.039 g, 0.355 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.177 mmol), y la triacetoxiborohidruro sódico (0.113 g, 0.532 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 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.050 g, 49.6%) 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), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.09-6.80 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.39-2.18 (m, 3H), 2.13 (s, 2H), 2.04-1.77 (m, 9H);

LRMS (ES) *m/z* 602.4 (*M*⁺+1).

Ejemplo 80: Síntesis del Compuesto 4623, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)-4-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)piperidin-4-sulfonamida

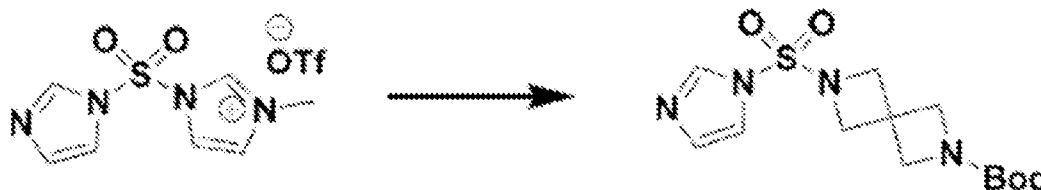


La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0.090 g, 0.177 mmol) preparada en el paso 3 del Ejemplo 18, la 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona (0.040 g, 0.355 mmol), el ácido acético (0.010 ml, 0.177 mmol), y la triacetoxiborohidruro sódico (0.113 g, 0.532 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 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.005 g, 46.7%) como un sólido blanco.

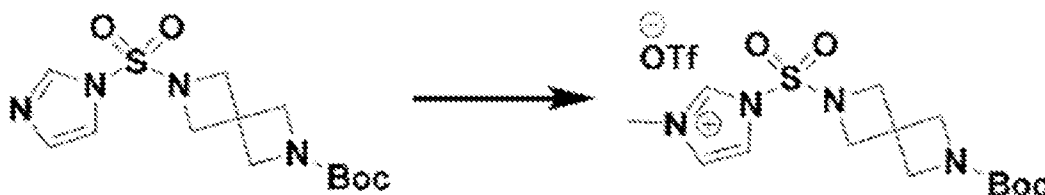
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.24 (s, 4H), 2.50 (s, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.26 (s, 4H), 1.99 (s, 2H);

LRMS (ES) *m/z* 604.2 (*M*⁺+1).

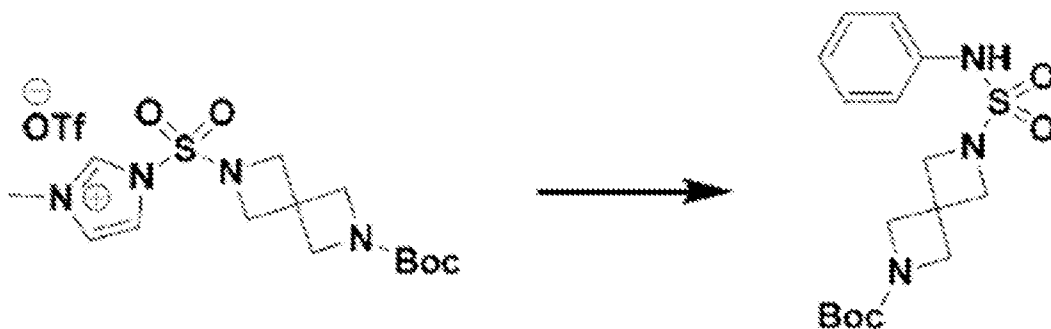
Ejemplo 81: Síntesis del compuesto 4624, *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-6-metil-N-fenil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-sulfonamida

[Paso 1] Síntesis de 6-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo

El trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io (3.600 g, 9.937 mmol) preparado en el paso 1 del Ejemplo 38 se disolvió en acetonitrilo (25 ml). Después, se añadieron oxalato de 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo (2.659 g, 5.465 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (8.654 ml, 49.683 mmol) a 0°C, se agitó a la misma temperatura durante 0.2 horas y se agitó de nuevo a temperatura ambiente 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, cartucho de 24g; acetato de etilo/hexano = 10% a 80%) y se concentró para obtener el compuesto del título (1.300 g, 39.8%) como un sólido blanco.

[Paso 2] Síntesis de Trifluorometanosulfonato (1-((6-(tert-butoxicarbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io

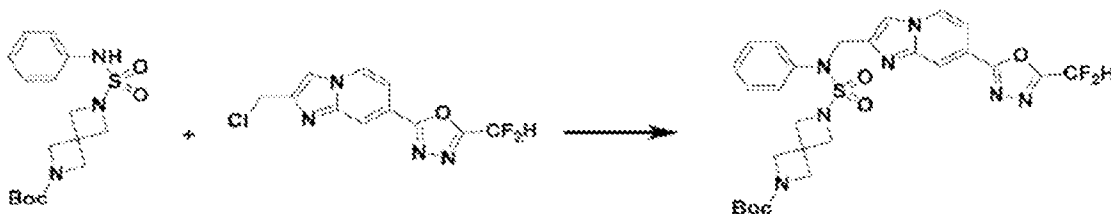
El 6-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo (1.300 g, 3.959 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en diclorometano (20 ml). A continuación, se añadió trifluorometanosulfonato de metilo (0.499 ml, 4.553 mmol) a 0°C, se agitó a la misma temperatura durante 0.2 horas y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eliminar el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (1.850 g, 94.9 %) se obtuvo como un sólido blanco sin purificación adicional.

[Paso 3] Síntesis de 6-(*N*-(fenilsulfamoil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo

El trifluorometanosulfonato de (1-((6-(tert-butoxicarbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io (1.140 g, 2.315 mmol) preparado en el paso 2 y la anilina (0.254 ml, 2.778 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente, y se agitaron a 85°C durante 18 horas. Después, se bajó la temperatura a 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 cloruro de sodio, se secó sobre

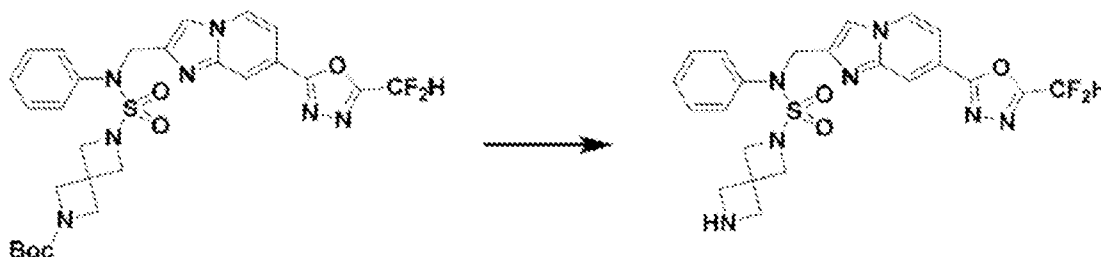
sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.500 g, 61.1 %) como sólido amarillo.

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



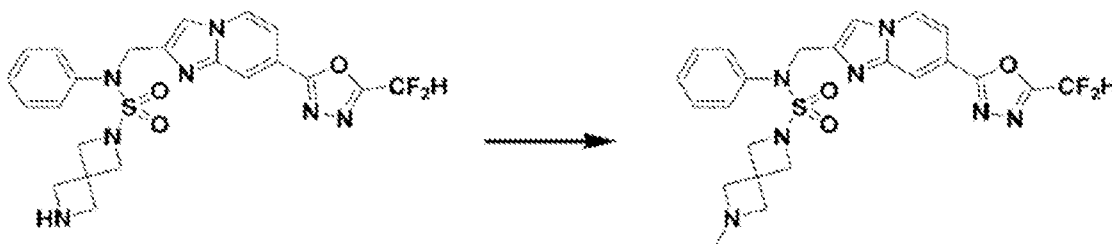
El 6-(N-fenilsulfamoil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo (0.100 g, 0.283 mmol) preparado en el paso 3, el 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.097 g, 0.340 mmol), el carbonato de potasio (0.059 g, 0.424 mmol) y el yoduro de potasio (0.023 g, 0.141 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (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 cloruro de amonio en el concentrado obtenido eliminando el solvente 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 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.120 g, 70.5 %) como sólido blanco.

[Paso 5] 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-sulfonamida



El 6-(N-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo (0.120 g, 0.199 mmol) preparado en el paso 4, y el ácido trifluoroacético (0.305 ml, 3.989 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, y se filtró. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título (0.100 g, 100.0 %) se obtuvo como un gel amarillo sin purificación adicional.

[Paso 6] Síntesis del Compuesto 4624



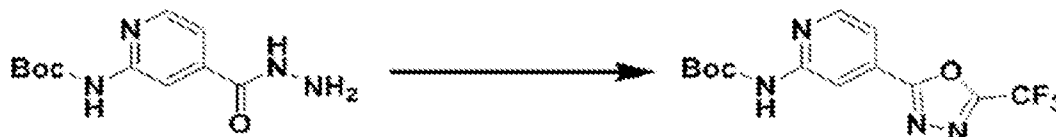
La *N*-((7-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-*N*-fenil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-sulfonamida (0.100 g, 0.199 mmol) preparada en el paso 5, el formaldehído (0.012 g, 0.399 mmol), el ácido acético (0.011 ml, 0.199 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.127 g, 0.598 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 x 20 x 1 mm; diclorometano/metanol = 0% a 10%) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.080 g, 77.8%) como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.09-6.80 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 2.31 (s, 3H);

LRMS (ES) *m/z* 516.2 (*M*⁺+1).

Ejemplo 82: Síntesis del Compuesto 6893, 4-(*N*-(3-fluorofenil)-*N*-((7-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)sulfamoil)piperidina-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



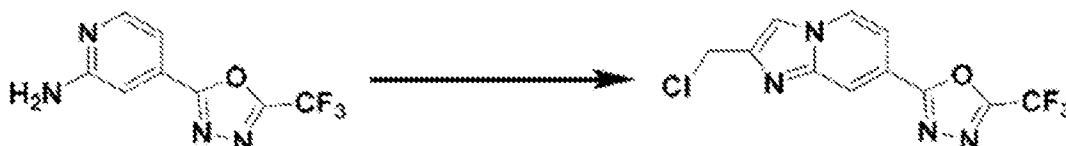
El 4-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2.600 g, 10.306 mmol) preparado en el paso 2 del Ejemplo 1 y la trietilamina (14.365 ml, 103.064 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (150 ml), y se añadió anhídrido trifluoroacético (7.279 ml, 51.532 mmol) a temperatura ambiente y 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 de sodio, 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



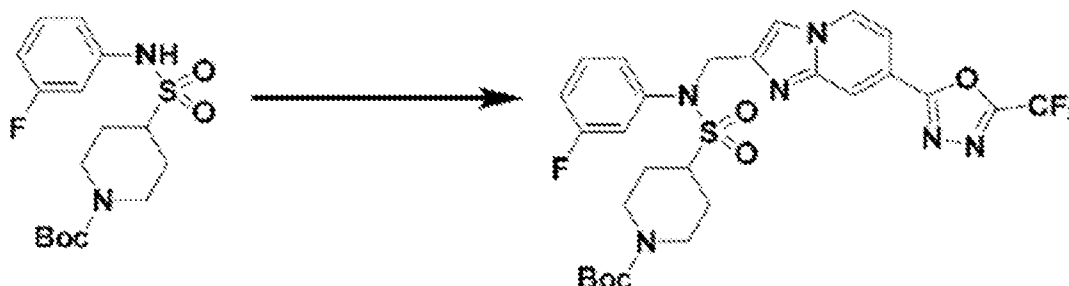
El 4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (1,500 g, 4,542 mmol) preparado en el paso 1 se disolvió en diclorometano (70 ml). A continuación, se añadió ácido trifluoroacético (6.956 ml, 90.835 mmol) a 0°C, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente 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), el 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 del Compuesto 6893



El 4-(*N*-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.250 g, 0.697 mmol) preparado en el paso 1 del Ejemplo 18, el 2-(2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (0.201 g, 0.663 mmol) preparado en el paso 3, el carbonato de potasio (0.193 g, 1.395 mmol), y el yoduro de potasio (0.012 g, 0.070 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó a 60°C durante 16 horas. Después, se bajó la temperatura a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se vertió agua 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 (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto del título (0.150 g, 34.4 %) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 4H), 6.87 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

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 quintuplo 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 4 a continuación.

[Tabla 4] 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
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

ES 2 993 711 T3

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
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.\$.	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

ES 2 993 711 T3

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
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
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 4 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, los isómeros ópticos de los mismos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos mostraron una actividad inhibidora selectiva de la HDAC6 entre 16 y 1055 veces superior a la de la HDAC1.

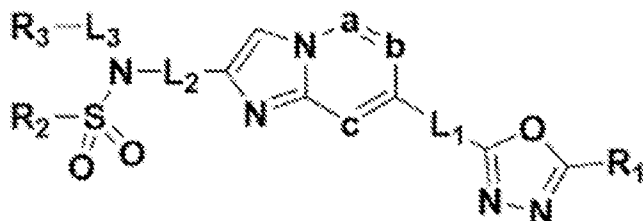
5 <Ejemplo 2 Experimental> Análisis in vitro del efecto de los inhibidores específicos de HDAC6 sobre el transporte axonal mitocondrial

- Se analizaron los efectos 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 los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol de la presente invención, los isómeros ópticos 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]



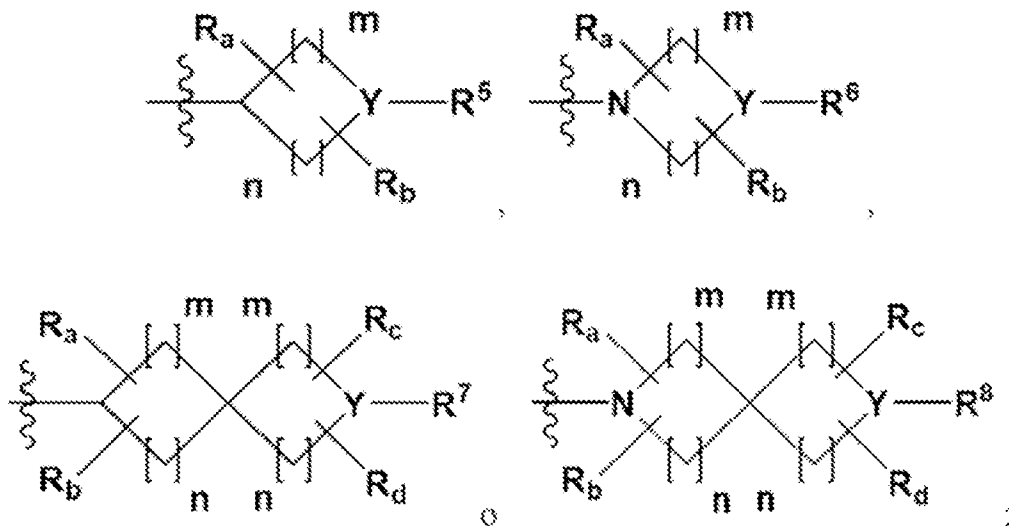
5 en la Fórmula I Química anterior,

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

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

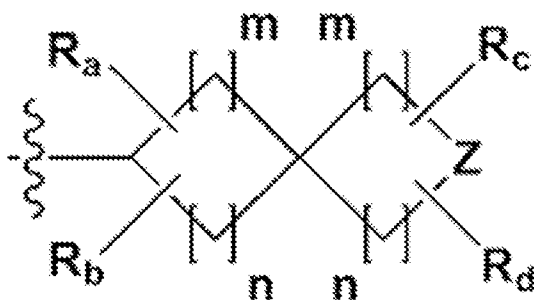
R₁ es -CX₂H o -CX₃;

10 R₂ es -(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-O-(C₁-C₄alquilo), -NR^AR^B, -arilo, -heteroarilo,



Y es -N-, -CH-, -O- o -S(=O)₂-,

15 cuando Y es -N- o -CH-, R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente -H, -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -NR^CR^D, -CF₃, -CF₂H, -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo) C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^CR^D, -C(=O)-(C₁-C₄alquilo)-NR^CR^D, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, -heteroarilo, -(C₁-C₄alquilo)-arilo, -(C₁-C₄alquilo)heteroarilo, un grupo protector amina o



{en el que al menos un H de -(C₁-C₄alquilo), -(C=O)-(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo) y -(C=O)-(C₃-C₇cicloalquilo) puede estar sustituido con -X, -OH, -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃ o -CF₂H; al menos un H de -arilo, -heteroarilo, -(C₁-C₄alquilo)-arilo y -(C₁-C₄alquilo)heteroarilo puede estar sustituido con -X, -OH, -(C₁-C₄alquilo), -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -CF₃ o -CF₂H; -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -heteroarilo o -(C₁-C₄alquilo)heteroarilo puede contener un átomo de N, O o S en el anillo; y Z es -NH-, -CH₂- o -O-};

cuando Y es -O- o -S(=O)₂-, R₅, R₆, R₇ y R₈ no son nada (nulos);

R^A a R^D son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -(C₁-C₄alquilo)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), arilo, heteroarilo o -(C₁-C₄alquilo)-arilo {en el que al menos un H de -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -(C₁-C₄alquilo)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), arilo, heteroarilo y -(C₁-C₄alquilo)-arilo puede estar sustituido con -(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo) o -(C₂-C₆heterocicloalquilo)};

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 -(C₁-C₄alquilo);

R₃ es -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-O(C₁-C₄alquilo), -(C₁-C₄alquilo)-C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -arilo o -heteroarilo {donde al menos un H de -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -arilo y -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con -X, -OH, -O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -CF₃, -CF₂H, -OCF₃, S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -arilo, -O-arilo, -heteroarilo o -NR^ER^F, y el R^E y el R^F son cada uno independientemente -H o

-(C₁-C₄alquilo)}; y

X es F, Cl, Br o I.

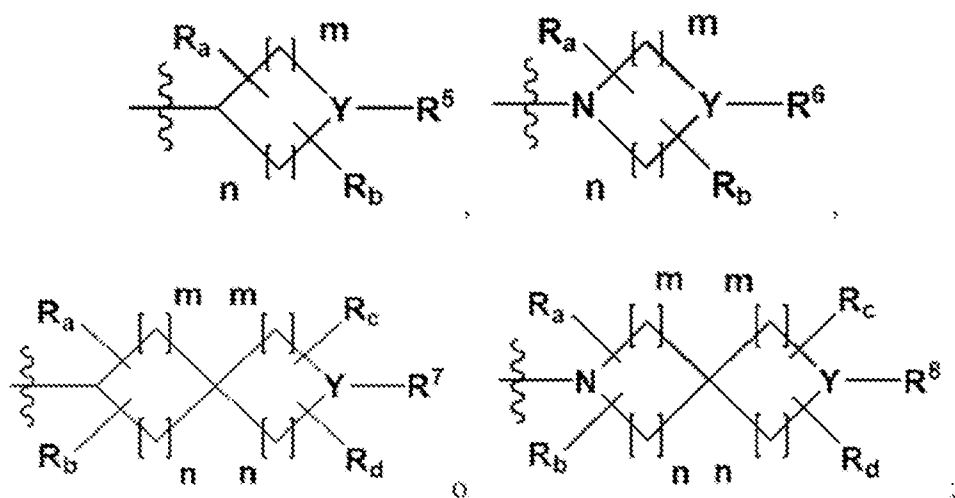
2. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que en la Fórmula I Química anterior,

L₁ a 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};

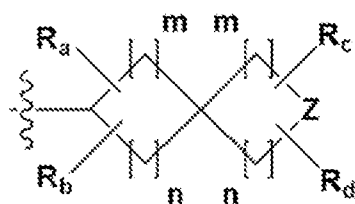
R₁ es -CX₂H o -CX₃;

R₂ es -(C₁-C₄alquilo), -NR^AR^B,



Y es $-\text{N}-$, $-\text{CH}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

cuando Y es $-\text{N}-$ o CH , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{alquilo})$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{cicloalquilo})$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{alquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{cicloalquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{alquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{alquilo})$, -heteroarilo, o



{en el que al menos un H de $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{alquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{alquilo})$ y $-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{cicloalquilo})$ pueden estar sustituidos con $-\text{X}$ u $-\text{OH}$; $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{heterocicloalquilo})$ o -heteroarilo puede contener átomos de N, O o S en el anillo; y Z es $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-$ u $-\text{O}-$ };

cuando Y es $-\text{O}-$ o $-\text{S}(=\text{O})_2-$, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 , no son nada (nulos);

R^{A} a R^{D} son cada uno independientemente $-\text{H}$ o $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{alquilo})$;

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

R_a a R_d son cada uno independientemente $-\text{H}$ o $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{alquilo})$;

R^3 es -arilo o -heteroarilo {en el que al menos un $-\text{H}$ de -arilo y -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con $-\text{X}$ }; 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,

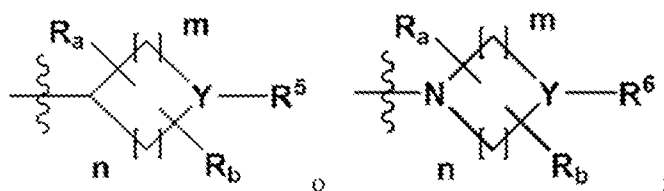
L_1 y L_3 son cada uno independientemente $-(\text{C}_0\text{alquilo})-$;

L_2 es $-(\text{C}_1\text{alquilo})-$;

a, b y c son cada uno independientemente CR^4 {en el que R^4 es $-\text{H}$ o $-\text{X}$ };

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

R_2 es



Y es $-N-$;

- 5 R_5 y R_6 son cada uno independientemente $-H$, $-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-(C_3-C_7\text{cicloalquilo})$, $-C(=O)-(C_2-C_6\text{heterocicloalquilo})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-C(=O)-NR^C R^D$, $-S(=O)_2(C_1-C_4\text{alquilo})$, $-\text{heteroarilo}$, o



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

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

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

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

- 15 R^3 es $-\text{arilo}$ {en el que al menos un $-H$ de $-\text{arilo}$ puede estar sustituido cada uno independientemente con $-X$ }; y

X es F o Cl .

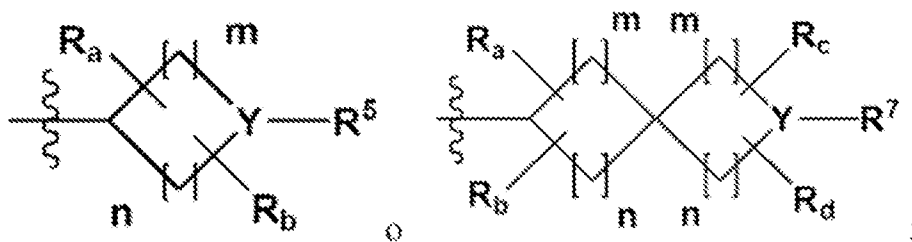
- 20 4. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que en la Fórmula I Química anterior,

L_1 a 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 $-X$ };

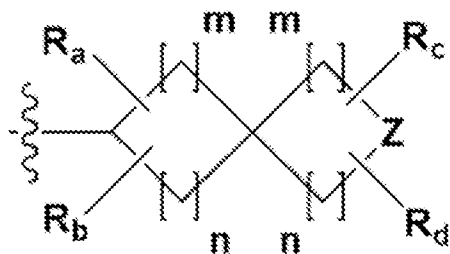
R_1 es $-CX_2H$ o $-CX_3$;

- 25 R_2 es $-(C_1-C_4\text{alquilo})$,



Y es -N-, -O- o -S(=O)₂-;

cuando Y es N o CH, R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^CR^D -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -heteroarilo, o



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

cuando Y es -O- o -S(=O)₂-, R₅, R₆, R₇ y R₈ no son nada (nulos);

R^C y R^D son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

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 -arilo o -heteroarilo, {en el que al menos un H de -arilo y -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con -X}; y

X es F, Cl o Br.

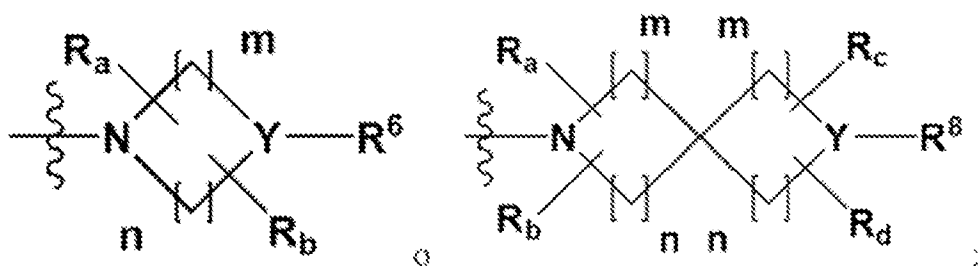
5. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que en la Fórmula I Química anterior,

L₁ a 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};

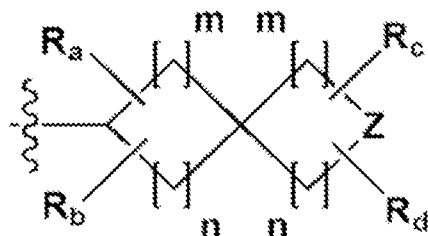
R₁ es -CX₂H o -CX₃;

R₂ es -NR^AR^B;



Y es -N-, -O- o -S(=O)₂-;

cuando Y es N R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente -H, -(C₁-C₄alquilo), -(C₃-C₇cicloalquilo), -(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-(C₃-C₇cicloalquilo), -C(=O)-(C₂-C₆heterocicloalquilo), -C(=O)-O(C₁-C₄alquilo), -C(=O)-NR^CD, -S(=O)₂-(C₁-C₄alquilo), -heteroarilo, o



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

cuando Y es -O- o -S(=O)₂-, R₅, R₆, R₇ y R₈ no son nada (nulos);

R^A a R^D son cada uno independientemente -H o -(C₁-C₄alquilo);

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);

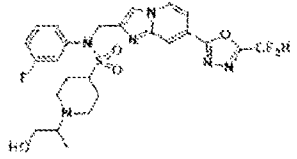
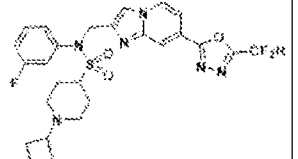
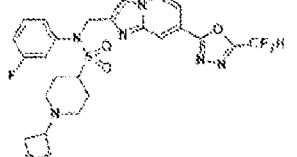
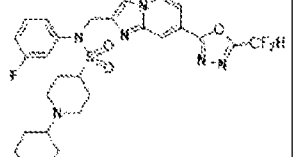
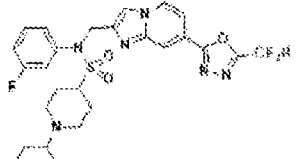
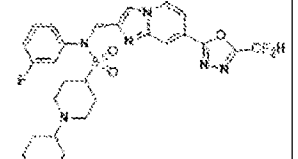
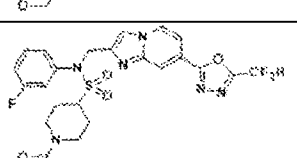
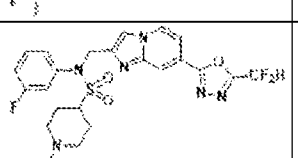
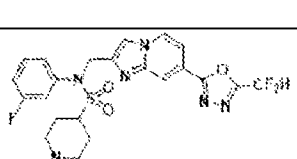
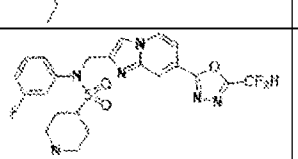
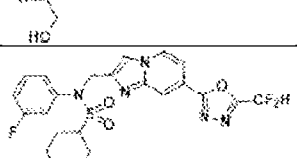
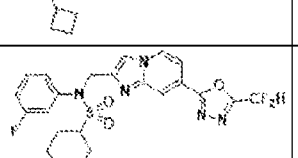
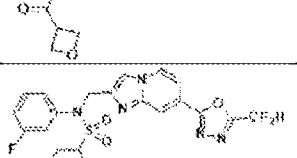
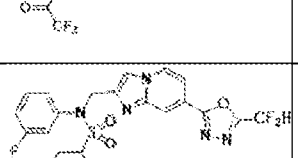
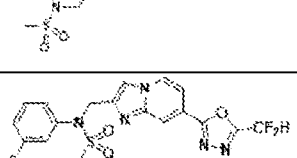
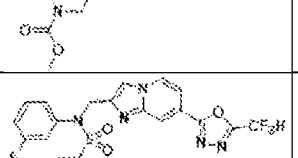
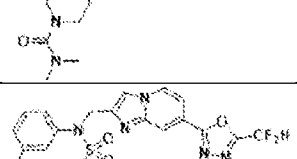
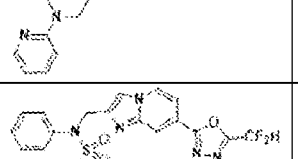
R³ es -arilo o -heteroarilo, {en el que al menos un H de -arilo y -heteroarilo pueden estar sustituidos cada uno independientemente con -X}; y

X es F, Cl o Br.

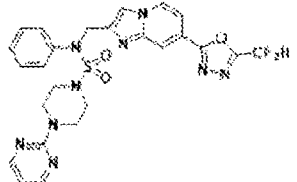
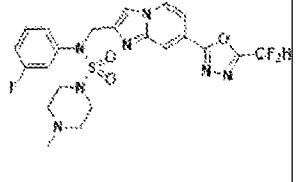
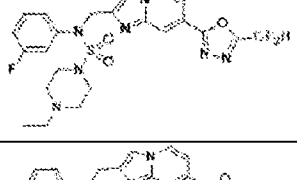
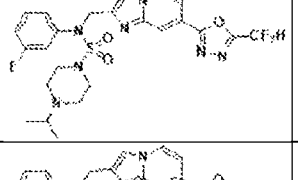
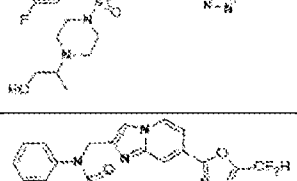
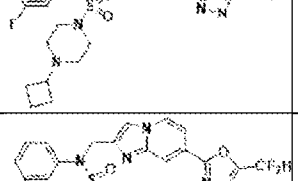
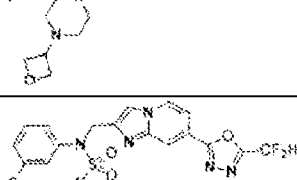
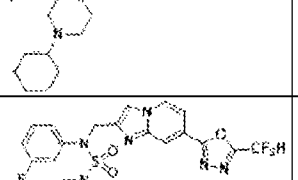
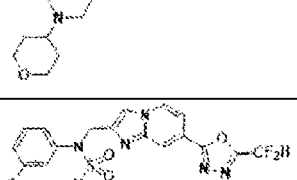
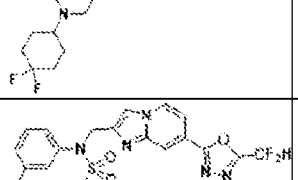
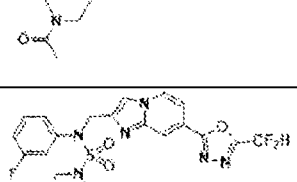
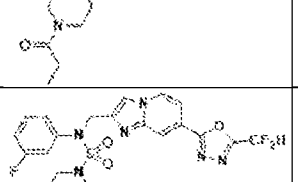
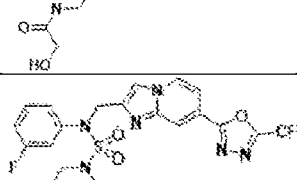
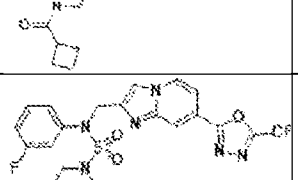
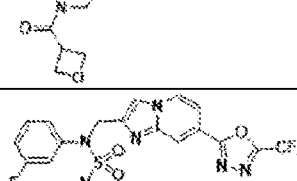
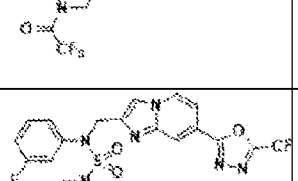
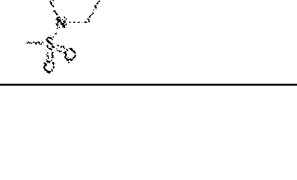
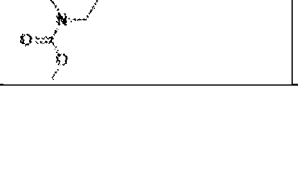
6. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol, el isómero óptico. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol, el isómero óptico el mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que es uno cualquiera de los compuestos enumerados en la siguiente tabla:

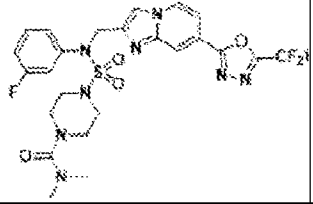
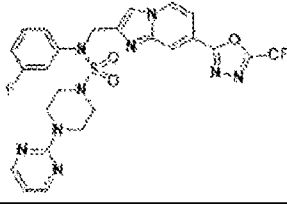
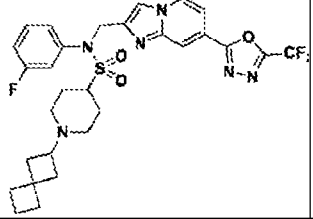
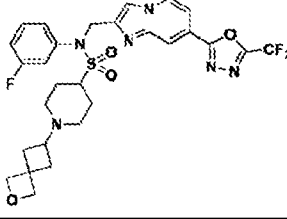
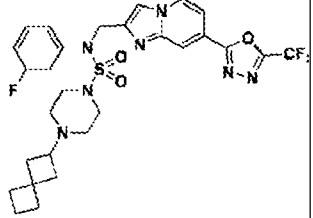
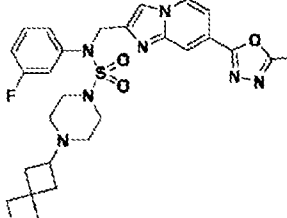
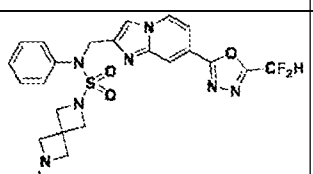
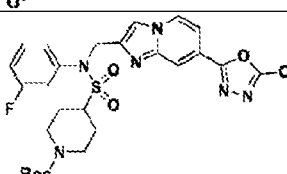
Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
778		2	3779		

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
214		4	4215		
216		6	4217		
218		8	4219		
220		10	4221		
222		12	4223		
224		14	4225		
226		16	4227		
228		18	4236		
237		20	4238		

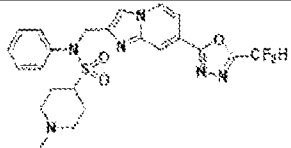
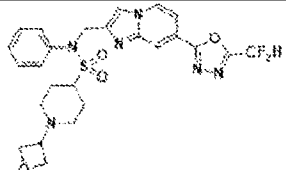
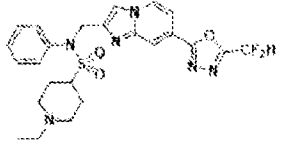
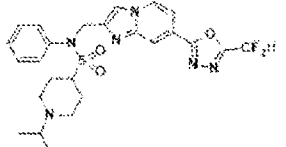
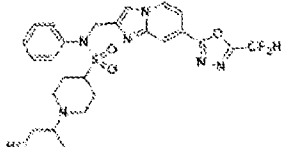
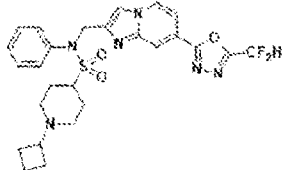
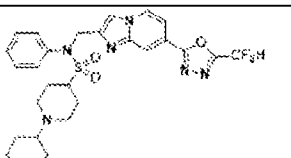
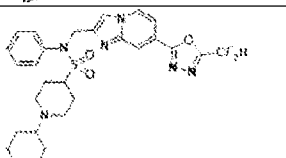
Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
239		22	4240		
241		24	4242		
243		26	4244		
245		28	4246		
247		30	4248		
249		32	4250		
251		34	4252		
253		36	4254		
255		38	4256		

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
257		40	4258		
259		42	4260		
261		44	4262		
263		46	4264		
265		48	4266		
267		50	4268		
269		52	4270		
271		54	4272		
273		56	4274		

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
275		58	4297		
298		60	4299		
300		62	4301		
302		64	4303		
304		66	4305		
306		68	4307		
308		70	4309		
310		72	4311		
312		74	4313		

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
314		76	4315		
616		78	4617		
622		80	4623		
624		82	6893		

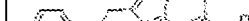
7. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 6, en el que es uno cualquiera de los compuestos enumerados en la siguiente tabla:

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
1	3778		2	3779	
3	4214		4	4215	
5	4216		6	4217	
7	4218		8	4219	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
9	4220		10	4221	
11	4222		12	4223	
13	4224		14	4225	
15	4226		16	4227	
17	4228		18	4236	
19	4237		20	4238	
21	4239		22	4240	
23	4241		24	4242	
25	4243		26	4244	

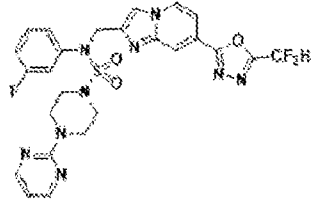
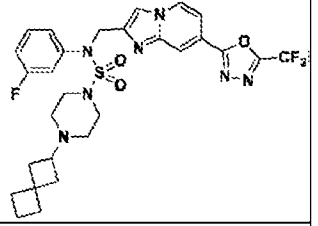
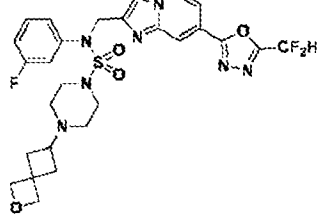
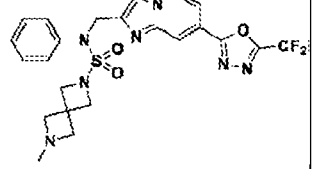
Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
27	4245		28	4246	
29	4247		30	4248	
31	4249		32	4250	
33	4251		34	4252	
35	4253		36	4254	
37	4255		77	4616	
78	4617		82	6893	

8. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 6, en el que es uno cualquiera de los compuestos enumerados en la siguiente tabla:

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
38	4256		39	4257	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
40	4258		41	4259	
42	4260		43	4261	
44	4262		45	4263	
46	4264		47	4265	
48	4266		49	4267	
50	4268		51	4269	
52	4270		53	4271	
54	4272		55	4273	
56	4274		57	4275	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
58	4297		59	4298	
60	4299		61	4300	
62	4301		63	4302	
64	4303		65	4304	
66	4305		67	4306	
68	4307		69	4308	
70	4309		71	4310	
72	4311		73	4312	
74	4313		75	4314	

Ej	Comp	Estructura	Ej	Comp	Estructura
76	4315		79	4622	
80	4623		81	4624	

9. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por histona 6 desacetilasa 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 8 como principio activo.

- 5 10. La composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de las enfermedades mediadas por la histona 6 desacetilasa según la reivindicación 9, en la que las enfermedades mediadas por la histona 6 desacetilasa 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
- 10 tejido subcutáneo; enfermedades musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo; o malformaciones congénitas, alteraciones o anomalías cromosómicas.

11. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol representado por la Fórmula I Química, el isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la prevención o el tratamiento de las enfermedades mediadas por la histona 6 desacetilasa.