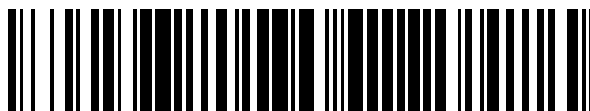


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 627**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/497** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 271/06** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2011 E 11733353 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2533783**

54 Título: **Compuestos y procedimientos para la inhibición de HDAC**

30 Prioridad:

**13.01.2010 US 294575 P**

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

**22.02.2016**

73 Titular/es:

**TEMPERO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
CSC, 2711 Centerville Road, Suite 400  
Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**BALOGLU, ERKAN;  
GHOSH, SHOMIR;  
LOBERA, MERCEDES y  
SCHMIDT, DARBY**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 560 627 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 y procedimientos para la inhibición de HDAC

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que inhiben enzimas histona desacetilasa (HDAC) la preparación de estos compuestos, el uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades o condiciones mejoradas por inhibición de la actividad de HDAC y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La organización de cromatina implica ADN enrollado alrededor de octámeros de histona que forman nucleosomas. Las histonas centrales con colas N-terminales que se extienden desde partículas centrales nucleosómicas compactas pueden ser acetiladas o desacetiladas en residuos de lisina épsilon que afectan las interacciones de histona-ADN e histona- proteína no histona. Las histona desacetilasas (HDAC) catalizan la desacetilación de histona y proteína no histona y juegan un papel importante en la regulación epigenética. Actualmente hay 18 HDAC conocidas que están organizadas en tres clases: HDAC de clase I (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8 y HDAC11) están localizadas principalmente en el núcleo; HDAC de clase II (HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 y HDAC10), que oscilan entre el núcleo y el citoplasma; y HDAC de clase III (SIRT1-7), cuya localización celular incluye varios organelos.

El documento US2009/0048228A1 describe inhibidores de HDAC y su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, que incluyen cáncer, enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia y apoplejía, entre otras enfermedades.

- 20 El documento WO2001/18045A1 describe un homólogo de histona desacetilasa de la bacteria hipertermófila Aquifex aeoicus, HDLP (proteína similar a histona desacetilasa; también conocida como AcuCI), que puede cristalizarse conjuntamente con un ligando inhibidor; los datos cristalográficos detallados obtenidos de dicha cristalización conjunta y los métodos de uso de la estructura cristalina y las coordenadas cristalográficas de rayos X de apo-HDLP y de HDLP unida a inhibidor para diseñar, aislar y seleccionar compuestos que se unen a e inhiben el sitio activo de HDLP y de proteínas relacionadas con HDLP, tales como aquellas proteínas que pertenecen a la familia de HDAC, incluyendo HDAC1.

Las HDAC de clase II se caracteriza además como HDAC de clase IIa y HDAC de clase IIb.

- 30 La HDAC9 es una histona desacetilasa de clase IIa altamente expresada en Tregs de seres humanos. La deficiencia de HDAC9: 1) incrementa la expresión de Foxp3 (y otros marcadores Treg), 2) incrementa Foxp3 y acetilación de histona 3, 3) incrementa la unión de ADN a Foxp3, 4) incrementa números de Treg, 5) incrementa actividad supresora *in vitro* e *in vivo*, y 6) mitiga colitis de murino. Los Tregs que son deficientes en HDAC9 inducen tolerancia permanente de aloinjertos cardíacos completamente discordantes. Además, los inhibidores de HDAC9 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con proliferación de células anormales, diferenciación y supervivencia, por ejemplo, tumores de mama y próstata.

- 35 Los datos preliminares muestran que la dirección de HDAC7, una histona desacetilasa de clase IIa, incrementa la supresión de Treg *in vitro* e *in vivo*. La HDAC7 incrementa la función de FOXP3+ Treg e induce la supervivencia de aloinjerto a largo plazo.

- 40 Se ha mostrado que la inhibición de HDAC6, una HDAC de clase IIb, incrementa la función de supresión de Treg *in vitro* junto con expresión incrementada de genes asociados con proteína FOXP3 y Treg incluyendo CTLA, IL-10, TNFR18. La inhibición de HDAC6 *in vivo* disminuye la severidad de colitis en el modelo de colitis inducido por dextrano-sulfato sódico y el modelo de colitis de transferencia adoptiva de CD4+CD62L<sup>Alta</sup>. Además, la inhibición de HDAC6 con una dosis subterapéutica de rapamicina conduce a supervivencia de aloinjerto cardíaca prolongada.

- 45 Con base en la evidencia anterior, se espera que un inhibidor selectivo de molécula pequeña oralmente disponible de actividad de HDAC de clase II (más específicamente HDAC9 o HDAC7 o HDAC6) module enfermedades autoinmunes a través de expansión y mejora de actividad de Treg.

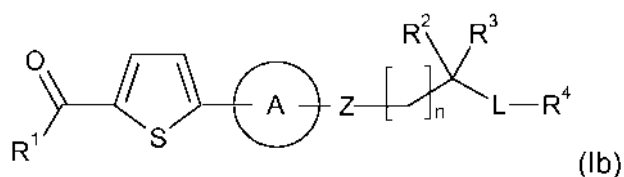
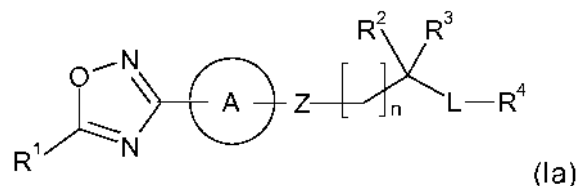
La inhibición de otras HDAC de clase II por ejemplo HDAC4 y 5 altera la miogénesis al modular la estabilidad y actividad de complejos de HDAC-MEF2 y puede ser potencialmente útil para el tratamiento de enfermedades musculares y cardíacas incluyendo hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca. También, la inhibición de actividad de HDAC de clase II, representa un enfoque novedoso para alterar o intervenir en la regulación del ciclo celular.

- 50 Los inhibidores de HDAC de clase II tienen potencial terapéutico en el estudio y/o tratamiento de enfermedades o afecciones mejoradas por la actividad moduladora de HDAC (en particular, enfermedades proliferativas de células (tales como cáncer), diabetes (diabetes de tipo I y/o tipo II), inflamación, enfermedad cardíaca, obesidad, accidente vascular cerebral, epilepsia, depresión, enfermedad inmunológica o infección viral o micótica.

Muchos inhibidores de HDAC, sin embargo, inhiben todas las isoformas de HDAC. Sería ventajoso identificar inhibidores de HDAC que inhiben una o más pero no todas las isoformas de HDAC.

### Sumario de la invención

La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) y (Ib):



5

en la que:

R<sup>1</sup> es haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que dicho haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene al menos 2 grupos halo;

A es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, naftilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituidos,

10 en el que cualquier cicloalquilo, fenilo, naftilo, heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>;

Z es -C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>SO<sub>2</sub>-, -NHCH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil-, -NR<sup>X</sup>- o -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>-;

15 n es 0-4;

cuando n es 0, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos,

cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos, en el que, cuando n es 1, R<sup>2</sup> es F y R<sup>3</sup> es H, entonces Z es -C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-, -NHCH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>X</sup>- o -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>-, y

20 cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> se selecciona entre -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, -CO<sub>2</sub>H-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CO<sub>2</sub>H-, hidroxilo, hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y R<sup>3</sup> se selecciona entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituido, en el que el arilo, cicloalquilo y cada uno de los restos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de dichos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos de cualquier R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con 1,2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>-, -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> e hidroxilo;

25 o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al que están conectados forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo heterocicloalquilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y dicho grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1,2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -OR<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -C(=O)OR<sup>Y</sup>-, -C(=O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>C(=O)R<sup>Y</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>Y</sup>-, -OC(=O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>C(=O)OR<sup>Y</sup> y -NR<sup>Y</sup>C(=O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, y L es heteroarilo o fenilo de 5-6 miembros que está sustituido con R<sup>4</sup> y esta opcionalmente sustituido de manera adicional, en el que cuando L está sustituido adicionalmente, L está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

30 R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))Nalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))Nalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido,

35 en el que dichos cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, -NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup>; o L-R<sup>4</sup>, tomados juntos, forman un grupo 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzofuranilo,

45

tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo en el que dicho grupo benzofuranilo, tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilitio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, -NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup>; en el que cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>B</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)Nhalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)N(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), -SO<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>C</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, o R<sup>A</sup> y R<sup>C</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

cada R<sup>X</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, amino, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NH-, o (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))N-; y cada R<sup>Y</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y -alquilfenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o una sal del mismo, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, y está dirigido a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I-a) o Fórmula (I-b) o una sal del mismo, un procedimiento de inhibición de HDAC poniendo en contacto un HDAC con el compuesto de Fórmula (I-a) o Fórmula (I-b) o una sal del mismo, y un procedimiento para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de una HDAC que comprende administrar al compuesto de Fórmula (I-a) o Fórmula (I-b), o una sal del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I-a) o Fórmula (I-b), o una sal de la misma, al sujeto, a condición de que un compuesto de Fórmula (I-a) y un compuesto de Fórmula (I-b) excluyan los siguientes compuestos:

*N*-[(4-fluorofenil)metil]-4-[5-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-tienil]-benzamida  
*N*-[(4-fluorofenil)metil]-3-[5-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-tienil]-benzamida,  
 4-metoxi-*N*-[2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-3-tienil]-bencenoacetamida,  
*N*-[(4-metoxifenil)metil]-4-[5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina,  
 4-(trifluorometil)-*N*-[3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]-bencenopropanamida,  
 3-[4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]propanamida,  
 3-[7-metil-2-[4-(3-metil-5-isoxazolil)butil]-1-benzofuran-5-il]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol,  
 1-[3-(3-metil-5-isoxazolil)propil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
 7-metil-1-[4-(3-metil-5-isoxazolil)butil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
 7-metil-1-[5-(3-metil-5-isoxazolil)pentil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
 7-metil-1-[3-(3-metil-5-isoxazolil)propil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol o  
*N*-(fenilmetil)-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina; o una sal de los mismos.

La invención además se dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. La invención además está dirigida a procedimientos para inhibir enzimas HDAC y tratamiento de condiciones asociadas con las mismas usando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende a compuesto de la invención.

### **Descripción detallada de la invención**

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) proporcionados a lo largo de la memoria descriptiva, pretenden describir particularmente cada especie de compuesto descrita aquí, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuesto. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos sustituyentes.

En una realización de esta invención, R<sup>1</sup> es un grupo fluoro-alquilo que contiene por lo menos 2 grupos fluoro (átomos). En otra realización, R<sup>1</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que contiene por lo menos 2 grupos fluoro. En una realización específica, R<sup>1</sup> es CHF<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>; de manera más específica, R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>.

En otra realización, A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>. En realizaciones adicionales, A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado entre metilo, etilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, ciano, -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>, en el que cada R<sup>A</sup> es independientemente H o metilo. En realizaciones específicas, A es un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un grupo etilo, flúor, ciano o metoxi.

En otra realización adicional, A es un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>. En realizaciones adicionales, A es un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados entre metilo, etilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>, en el que cada R<sup>A</sup> es independientemente H o metilo. En realizaciones seleccionadas de esta

invención, A es un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En otra realización de esta invención, A es naftilo, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>.

- 5 En otra realización de esta invención, A es un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>.

- 10 En otra realización de esta invención, A es un heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>. En realizaciones seleccionadas, A es isoquinolilo, indazolilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo e indolinilo.

- 15 En realizaciones adicionales, A es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>. En realizaciones adicionales, A es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado entre metilo, etilo, flúor, trifluorometilo, -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>, en el que cada R<sup>A</sup> es independientemente H o metilo y el heteroarilo de 5-6 miembros contiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado entre N, O y S y opcionalmente contiene 1 átomo de nitrógeno de anillo adicional. En realizaciones seleccionadas, A es oxazolilo, pirazolilo o tienilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En otras realizaciones seleccionadas, A es pirazolilo o tienilo, opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En realizaciones específicas, A es tienilo. En otras realizaciones específicas, A es oxazolilo.

- 20 En otras realizaciones adicionales, A es un grupo piridilo o N-óxido de piridilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>. En realizaciones adicionales, A es un grupo piridilo o N-óxido de piridilo opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado entre metilo, etilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, ciano, -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>, en el que cada R<sup>A</sup> es independientemente H o metilo. En realizaciones seleccionadas, A es piridilo o N-óxido de piridilo. En realizaciones específicas, A es piridilo.

- 25 En otra realización de esta invención, Z es -C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, o -NR<sup>X</sup>C(=O)-; particularmente -C(=O)NR<sup>X</sup>- o -NR<sup>X</sup>C(=O)-. En otra realización de esta invención, Z es -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>- o -NR<sup>X</sup>SO<sub>2</sub>-. En otra realización de esta invención, Z es -NHCH(CF<sub>3</sub>)- o -CH(CF<sub>3</sub>)NH-. En otra realización de esta invención, Z es -CH(CF<sub>3</sub>)- o -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-. En otra realización de esta invención, Z es -NR<sup>X</sup>- o -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>-.

- 30 Para cada una de las realizaciones anteriores de Z, R<sup>X</sup>, o para -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, cada R<sup>X</sup>, puede seleccionarse independientemente de H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, amino, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)NH-, o (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))N-. Para cada una de las realizaciones anteriores de Z, R<sup>X</sup>, o para -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, cada R<sup>X</sup>, puede seleccionarse independientemente de H, metilo, etilo, *tert*-butilo, hidroxietil-, metoximetil-, cianoetil-, N-metilaminoetil- y dimetilaminoetil-. En realizaciones específicas, cada R<sup>X</sup> es independientemente H, metilo o cianoetil, de manera más específica, R<sup>X</sup> es H o metilo.

- 35 En realizaciones particulares, Z es -C(=O)NR<sup>X</sup>-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, metilo (metilenilo), etilo (etilenilo), -NR<sup>X</sup>-, o -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>-, en el que cada R<sup>X</sup> es independientemente H, metilo o etilo. En realizaciones específicas, cada R<sup>X</sup> es H. En realizaciones seleccionadas, Z es -C(=O)NH-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, etilo (etilenilo), -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, o -CH(CH<sub>3</sub>)NH-. En realizaciones específicas, Z es -C(O)NH- o -CH<sub>2</sub>NH-.

En otra realización de esta invención, n es 0-4; particularmente de 0-3. En realizaciones específicas, n es 1 o n es 0.

- 40 En otra realización, uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es distinto del hidrógeno, En otra realización adicional, tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo). En una realización adicional, uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es H y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo). En una realización adicional, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo heterocicloalquilo contiene 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S y dicho grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, -OR<sup>Ya</sup>, -NR<sup>Ya</sup>R<sup>Yb</sup>, -C(=O)OR<sup>Ya</sup>, -C(=O)NR<sup>Ya</sup>R<sup>Yb</sup>, -NR<sup>Yb</sup>C(=O)R<sup>Ya</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>Ya</sup>R<sup>Yb</sup>, y -NR<sup>Yb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>Ya</sup> en el que R<sup>Ya</sup> se selecciona entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, y cada R<sup>Yb</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), específicamente H y metilo.

En otra realización de esta invención, cuando n es 0, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- opcionalmente sustituidos.

- 55 En otra realización, cuando n es 1, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- opcionalmente sustituidos.

En otra realización, cuando n es 1, R<sup>2</sup> es F y R<sup>3</sup> es H, entonces Z es -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHCH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NH-, o -CH<sub>2</sub>NH-; de manera más específica, Z es -C(=O)NH- o -CH<sub>2</sub>NH-.

5 En otra realización, cuando n es 2-4, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos.

10 En otra realización de esta invención, cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> se selecciona entre amino, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))amino, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido)(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (en el que dicho resto (alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido está sustituido con -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o 1-8 grupos flúor), aminocarbonilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilaminocarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminocarbonilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y R<sup>3</sup> se selecciona entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos.

15 En otra realización de esta invención, cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> se selecciona entre amino, hidroxilo, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y R<sup>3</sup> se selecciona entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- opcionalmente sustituidos. En otra realización, n es 1-3, R<sup>2</sup> es hidroxilo y R<sup>3</sup> es H o metilo; de manera más específica, n es 1, R<sup>2</sup> es hidroxilo y R<sup>3</sup> es H o metilo. En otra realización de esta invención, (para cualquier valor de n) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- opcionalmente sustituidos.

20 En otra realización de esta invención, (para cualquier valor de n) R<sup>2</sup> se selecciona entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- opcionalmente sustituidos y R<sup>3</sup> se selecciona entre H y metilo.

En realizaciones específicas de esta invención (para cualquier valor de n), R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y metilo. En realizaciones más específicas, tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son H o tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son metilo.

25 En otra realización de esta invención, arilo, fenilo, cicloalquilo y cada una de los restos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) de dichos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, fenilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- opcionalmente sustituido de cualquiera de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos halógeno (específicamente flúor) y/o 1 o 2 grupos independientemente seleccionados entre ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>, -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> e hidroxilo.

30 En otra realización de esta invención, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo heterocicloalquilo contiene 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S y dicho grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, ~OR<sup>Ya</sup>, -NR<sup>Ya</sup>R<sup>Yb</sup>, -C(=O)OR<sup>Ya</sup>, -C(=O)NR<sup>Ya</sup>R<sup>Yb</sup>, -NR<sup>Yb</sup>C(=O)R<sup>Ya</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>Ya</sup>R<sup>Yb</sup>, y -NR<sup>Yb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>Ya</sup>, en el que R<sup>Ya</sup> se selecciona entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, y cada R<sup>Yb</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), específicamente H y metilo.

35 En realizaciones específicas de esta invención, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo heterocicloalquilo contiene 1 heteroátomo seleccionado entre N y O y dicho grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-.

En realizaciones seleccionadas de esta invención, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo tetrahidropiraniilo, 2,2-dimetil-tetrahidropiraniilo, ciclopentilo, 1-metil-piperidinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 1-etil-piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1-metil-pirrolidinilo, 1-bencil-pirrolidinilo, 1-ciclopropilmetil-pirrolidinilo, oxetanilo, azetidino, 1-metil-azetidino, 1-bencil-azetidino o 1-ciclopropilmetil-azetidino.

45 En realizaciones específicas de esta invención, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo tetrahidropiraniilo, 2,2-dimetil-tetrahidropiraniilo, ciclopentilo, 1-metil-piperidinilo.

En otra realización de esta invención, L es heteroarilo o fenilo de 5-6 miembros o fenilo que está sustituido con R<sup>4</sup> y está opcionalmente sustituido de manera adicional, en el que cuando L está sustituido adicionalmente, L está sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano y metilo.

50 En otra realización de esta invención, L es un heteroarilo, piridilo o fenilo de 5 miembros, que está sustituido con R<sup>4</sup> y está opcionalmente sustituido de manera adicional, en el que cuando L está sustituido adicionalmente, L está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre cloro, flúor, ciano y metilo.

En realizaciones seleccionadas, L es pirazolilo, oxadiazolilo, 1- metil-imidazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, piridilo, fenilo, oxazolilo o isoxazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con un grupo metilo.

55

En realizaciones específicas, L es tiazolilo, tienilo, triazolilo, piridilo, fenilo u oxazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con un grupo metilo.

En otra realización de esta invención, R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>))N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>))N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dichos cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), hidroxilo, -NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup>.

En una realización seleccionada, R<sup>4</sup> es H, metilo, bromo, trifluorometilo, dimetilaminoetoxi-, dimetilaminopropil-, piridilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, tienilo o fenilo opcionalmente sustituidos, en los que el piridilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperizinilo, imidazolilo, tienilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, metoxi y ciano.

En una realización seleccionada, R<sup>4</sup> es H, metilo, bromo, trifluorometilo, dimetilaminoetoxi-, fenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenil-, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, ciclohexilo, imidazolilo, tienilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo.

En otras realizaciones de esta invención, L-R<sup>4</sup>, tomados juntos, forman un grupo 1,3-benzodioxolilo, tienopirimidinilo, benzo-isotiazolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, tetrahidroisoquinolilo, indolinilo o isoindolinilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados entre metilo, trifluorometilo, cloro, flúor, ciano, metoxi, fenilo y morfolinilpropil-,

En realizaciones seleccionadas de esta invención, L-R<sup>4</sup>, tomados juntos, forman un grupo 1,3-benzodioxolilo, tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo.

En otra realización de esta invención, cada R<sup>A</sup> y R<sup>C</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); específicamente cada R<sup>A</sup> y R<sup>C</sup> se selecciona independientemente entre H, metilo y etilo.

En otra realización de esta invención, cada R<sup>Y</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y -alquilfenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); específicamente cada R<sup>Y</sup> se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, fenilo, bencilo y -etilfenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un resto hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que puede estar sin sustituir o sustituida con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Alquilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, iso-pentilo (3-metil-butilo), *neo*-pentilo (2,2-dimetilpropilo), etc. La expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando el término "alquilo" se usa en combinación con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalquilo" o "cicloalquilalquilo" o "arilalquilo", el término "alquilo" abarca un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, "arilalquilo" significa el radical -alquiloarilo, en el que el resto alquilo del mismo y un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada y es resto arilo del mismo es como se defina en el presente documento y se representada por la disposición de unión presente en un grupo bencilo (-CH<sub>2</sub>-fenilo).

Además, el término "alquilo" puede usarse para definir un sustituyente divalente, tal como un grupo unido a otros dos grupos. En este caso, el término "alquilo" abarca un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, "pentilo" representa un di-radical pentileno - en el que el resto pentilo es cualquiera de un radical de 5 carbonos divalente de cadena lineal (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) o ramificada (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-).

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico saturado no aromático. La expresión "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono de anillo. Los grupos "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" ejemplares útiles en la presente invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo unido a través de un átomo de enlace de oxígeno. El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene por lo menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de enlace de oxígeno. Los grupos "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi.

"Ariilo" representa un grupo o resto que comprende un radical hidrocarburo aromático, monocíclico o bicíclico, monovalente que contiene de 6 a 10 átomos de anillo de carbono, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento, y a los cuales puede fusionarse uno o más anillos de cicloalquilo, que pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes definidos en el presente

documento.

Generalmente, en los compuestos de esta invención, arilo es fenilo.

Los grupos heterocíclicos pueden ser grupos heteroarilo o heterocicloalquilo.

5 "Heterocicloalquilo" representa un grupo o porción que comprende un radical no aromático monocíclico o bicíclico, monovalente, estable, que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3 a 10 átomos de anillo, que incluye 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. El heterocicloalquilo puede estar unido por cualquier átomo del radical monocíclico o bicíclico que da como resultado la creación de una estructura estable. Este término abarca restos heterocicloalquilo bicíclicas en los que los anillos están unidos en dos átomos por anillo, como se ejemplifica por la disposición de unión en un grupo 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptilo, 2-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 7-oxa-2-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 2-tia-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 7-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 2,6-diazatriciclo[3,3,1,1,3,7]decilo, 2-azatriciclo[3,3,1,1,3,7]decilo, 2,4,9-triazatriciclo[3,3,1,1,3,7]decilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octilo, 2-azabicyclo[2,2,2]octilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octilo, octahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridilo. Este término específicamente excluye restos heterocicloalquilo bicíclicas en los que los anillos están unidos en un solo átomo por anillo (espiro), como se ejemplifica por la disposición de unión en un grupo 1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-en-3-ilo. Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidilo (o pirrolidinilo), piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidro-2H-1,4-tiazino, tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), dihidrofurilo, oxazolino, tiazolino, pirazolino, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,3,1]nonilo, azabicyclo[4,3,0]nonilo, oxabicyclo[2,2,1]heptilo y 1,5,9-triazadclododecilo.

Generalmente, en los compuestos de esta invención, los grupos heterocicloalquilo son grupos heterocicloalquilo de 5 y/o 6 miembros, tales como pirrolidilo (o pirrolidinilo), tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), tetrahidrotienilo, dihidrofurilo, oxazolino, tiazolino o pirazolino, piperidilo (o piperidinilo), piperazino, morfolino, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxano, tetrahidro-2H-1,4-tiazino, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano y 1,3-ditiano.

30 "Heteroarilo" representa un grupo o porción que comprende un radical aromático, monocíclico o bicíclico, monovalente, que contiene 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden estar sin sustituir o sustituidos por uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Este término también abarca compuestos de arilo heterocíclico bicíclico que contiene un resto de anillo de arilo fusionada a un resto de anillo de heterocicloalquilo, que contiene 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Este término también abarca grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno y/o azufre en los que los heteroátomos nitrógeno o azufre están opcionalmente oxidados. Ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (o furanilo), isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo (o piridinilo), N-óxido de piridilo, pirazino, pirimidino, piridazino, triazino, tetrazino, triazolilo, tetrazolilo, benzo[b]tienilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, cromenilo, cromanilo, indolizino, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazino, naftridino, quinzolino, benzotiazolilo, bencimidazolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, indolinilo, cinolinilo, pteridino, isotiazolilo.

40 Algunos de los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de esta invención son grupos heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros. Grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Grupos heteroarilo seleccionados entre 5 o 6 miembros incluyen tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo o piridilo, pirazino, pirimidino, piridazino, triazino y tiadiazolilo.

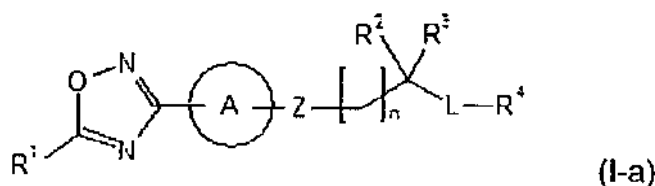
50 Algunos de los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de esta invención son grupos heteroarilo bicíclicos de 9-10 miembros. Grupos heteroarilo de 9 miembros contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Grupos heteroarilo de 10 miembros contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Grupos heteroarilo de 9-10 miembros seleccionados incluyen benzo[b]tienilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, cromenilo, cromanilo, indolizino, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazino, naftridino, quinzolino, benzotiazolilo, bencimidazolilo, tetrahidroquinolinilo, cinolinilo, pteridino.

Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, flúor, bromo o yodo. "Hidroxi" o "hidroxilo" significa el radical -OH. El término "oxo" significa un diradical ceto (=O), tal como se presenta en un anillo de pirrolidin-2-ona.

Los compuestos de la invención son solo aquellos que se contempla que son "químicamente estables" como lo apreciarán los expertos en la materia.



De manera específica, la invención se dirige a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I-a):



en el que:

R<sup>1</sup> es -CF<sub>3</sub>;

5 A es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, naftilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituidos,

en el que cualquier cicloalquilo, fenilo, naftilo, heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>;

10 Z es -C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>SO<sub>2</sub>-, -NHCH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>X</sup>-, o -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>;

n es 0-4;

cuando n es 0, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituidos,

15 cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituidos, en el que, cuando n es 1, R<sup>2</sup> es F y R<sup>3</sup> es H, entonces Z es -C(O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(O)NR<sup>X</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-, -NHCH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>X</sup>- o -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>-, y

20 cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> se selecciona entre amino, hidroxilo, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y R<sup>3</sup> se selecciona entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituidos,

en el que el arilo, cicloalquilo y cada uno de los restos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituidos de cualquier R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>, -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

25 o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos, en el que dicho grupo heterocicloalquilo contiene 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S y dicho grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyente independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -C(O)OR<sup>Y</sup>-, -C(O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>C(=O)R<sup>Y</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>Y</sup>-, -OC(=O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>C(O)OR<sup>Y</sup> y -NR<sup>Y</sup>C(=O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>;

30 L es heteroarilo o fenilo de 5-6 miembros que está sustituido con R<sup>4</sup> y está opcionalmente sustituido de manera adicional,

35 en el que cuando L está sustituido adicionalmente, L está sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido,

40 en el que dichos cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, -NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup>;

45 o L-R<sup>4</sup>, tomados juntos, forman un grupo 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzofuranilo, tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo en el que dicho grupo benzofuranilo, tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, -NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup>;

en el que cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

50 R<sup>C</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros, o R<sup>A</sup> y R<sup>C</sup> tomados junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;

cada R<sup>X</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, amino, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NH- o (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)N-; y

55 cada R<sup>Y</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, y -alquilfenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

a condición de que el compuesto no sea:

- 5 3-[4-(trifluorometil)fenil]-N-{3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propanamido,  
 3-{7-metil-2-[4-(3-metil-5-isoxazolilo)butil]-1-benzofurano-5-il}-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol,  
 1-[3-(3-metil-5-isoxazolil)propil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
 7-metil-1-[4-(3-metil-5-isoxazolilo)butil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
 7-metil-1-[5-(3-metil-5-isoxazolilo)pentil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
 7-metil-1-[3-(3-metil-5-isoxazolilo)propil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol, o  
 N-(fenilmetil)-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

- 10 Por consiguiente, la invención además está dirigida a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b), en el que:

$R^1$  es  $\text{CHF}_2$  o  $\text{CF}_3$ ;

A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado entre metilo, etilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, ciano,  $-\text{NR}^A\text{R}^A$  y  $-(\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^A\text{R}^A$ , o

- 15 A es un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos independientemente seleccionados entre metilo, etilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi,  $-\text{NR}^A\text{R}^A$  y  $-(\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^A\text{R}^A$ , o

A es un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1 grupo seleccionado entre metilo, etilo, flúor, trifluorometilo,  $-\text{NR}^A\text{R}^A$  y  $-(\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^A\text{R}^A$ , en el que el heteroarilo de 5-6 miembros o 9-10 miembros heteroarilo contiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado entre N, O y S y opcionalmente contiene 1 átomo de nitrógeno de anillo adicional,

- 20 en el que cada  $R^A$  es independientemente H o metilo;

Z es  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^X$ ,  $-\text{NR}^X\text{C}(=\text{O})\text{NR}^X$ ,  $-\text{NR}^X\text{C}(=\text{O})$ -,  $-\text{NHCH}(\text{CF}_3)$ -,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}$ -,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)$ -,  $-\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ - o  $-\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{NR}^X$ - en el que  $R^X$  es H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o alquilo ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ ) opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ ) opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, amino, alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))NH-, o (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))N-;

- 25 n es 0-3 y  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de H y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), fenilalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -) y cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ )alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )- opcionalmente sustituidos, o n es 1-3 y  $R^2$  es hidroxilo y  $R^3$  es H o metilo, o

- 30 n es 0-3 y  $R^2$  y  $R^3$  tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo heterocicloalquilo contiene 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S y dicho grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano, arilalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ )alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-,  $-\text{OR}^{Ya}$ ,  $-\text{NR}^{Ya}\text{R}^{Yb}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{Ya}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{Ya}\text{R}^{Yb}$ ,  $-\text{NR}^{Yb}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{Ya}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{Ya}\text{R}^{Yb}$ , y  $-\text{NR}^{Yb}\text{SO}_2\text{R}^{Ya}$ , en el que  $R^{Ya}$  se selecciona entre H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), fenilalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -) y cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ )alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-, y cada  $R^{Yb}$  se selecciona independientemente de H y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

- 35 L es heteroarilo o fenilo de 5-6 miembros que está sustituido con  $R^4$  y está opcionalmente sustituido de manera adicional, en el que cuando L está sustituido adicionalmente, L está sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano y metilo; y

$R^4$  es H, halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ))(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ))Nalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )-, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ))(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ))Nalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )-, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dichos grupos cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), haloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), hidroxilo,  $-\text{NR}^A\text{R}^C$  y  $-(\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^A\text{R}^C$ ;

- 45 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

La invención además está dirigida a un compuesto como se defina en el presente documento en el que:

n es 0-3 y  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de H y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) opcionalmente sustituido, fenilalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -), y cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ )alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-, o

- 50 n es 1-3 y  $R^2$  es hidroxilo y  $R^3$  es H o metilo, o

n es 0-3 y  $R^2$  y  $R^3$  tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo heterocicloalquilo contiene 1 heteroátomo seleccionado entre N y O y dicho grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), arilalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -) y cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ )alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-;

- 55  $R^X$  es H, metilo o cianoetilo;

L es un heteroarilo, piridilo o fenilo de 5-miembros, que está sustituido con  $R^4$  y está opcionalmente sustituido de manera adicional, en el que cuando L está sustituido adicionalmente, L está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre cloro, flúor, ciano y metilo; y

- 60  $R^4$  es H, metilo, bromo, trifluorometilo, dimetilaminoetoxi-, dimetilaminopropil-, y piridilo, ciclohexilo, piperidinilo,

piperazinilo, imidazolilo, tienilo o fenilo opcionalmente sustituidos, en el que el piridilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperizinilo, imidazolilo, tienilo o fenilo están opcionalmente sustituidos por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, metoxi y ciano;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

5 La invención está específicamente dirigida a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I-a) y (I-b), en la que:

R<sup>1</sup> es CHF<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>;

A es un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un grupo etilo, flúor, ciano o metoxi, o un grupo tienilo, piridilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

Z es -C(=O)NH- o -CH<sub>2</sub>NH-;

10 n es 0 o 1 y tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son H o tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> son metilo, o

n es 1 y R<sup>2</sup> es hidroxilo y R<sup>3</sup> es o metilo, o

n es 0 o 1 y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo tetrahidropiraniolo, 2,2-dimetil-tetrahidropiraniolo, ciclopentilo, 1-metil-piperidinilo;

15 L es tiazolilo, tienilo, triazolilo, piridilo, fenilo u oxazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo metilo;

R<sup>4</sup> es H, metilo, bromo, trifluorometilo, dimetilaminoetoxi-, fenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo-, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, ciclohexilo, imidazolilo, tienilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo; o L-R<sup>4</sup>, tomados juntos, forman un grupo 1,3-benzodioxolilo, tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo;

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

20 La invención está de manera más específica dirigida a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b), en la que:

R<sup>1</sup> es CHF<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>;

A es un grupo no sustituido fenilo o piridilo;

Z es -C(O)NH- o CH<sub>2</sub>NH-;

25 n es 1;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> ambos son metilo, o

R<sup>2</sup> es hidroxilo y R<sup>3</sup> es metilo, o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> ambos son hidrógeno, o

30 R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>3</sup> es hidrógeno, o

R<sup>2</sup> es hidroxilo y R<sup>3</sup> es hidrógeno, o

R<sup>2</sup> es dimetilamino y R<sup>3</sup> es H, o

R<sup>2</sup> es N,N-dimetilaminoetilo y R<sup>3</sup> es H, o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al cual están conectados forman un grupo tetrahidropiraniolo, 2,2-dimetil-tetrahidropiraniolo o un grupo 1-metil-piperidinilo;

35 L es tiazolilo, tienilo, triazolilo, piridilo, fenilo u oxazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo metilo;

R<sup>4</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con halo (cloro o flúor), ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto(s) de la invención" significa un compuesto de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) (como se ha definido anteriormente) en cualquier forma, es decir, cualquier forma de sal o no de sal (por ejemplo, como una forma de ácido o base libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y cualquier forma física del mismo (por ejemplo, que incluyen formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, solvatos, incluyendo hidratos (por ejemplo, mono, di y hemi-hidratos)), y mezclas de varias formas.

45 Como se usa el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa grupos o anillos no sustituidos s (por ejemplo, anillos de cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo) y grupos o anillos sustituidos con uno o más sustituyentes especificados.

50 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados como un centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de las mismas. Centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. En los que la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula (I-a) o la Fórmula (I-b), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura abarca todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I-a) o la Fórmula (I-b) que  
55 contienen uno o más centros quirales, pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas escalémicas o como materiales diastereoméricamente o enantioméricamente puros.

Estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I-a) o la Fórmula (I-b) que contienen uno o más centros asimétricos se pueden resolver por medios conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución puede llevarse a cabo (1) por formación de sales diaesterioisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gas-líquido o de líquido en un ambiente quirral, por ejemplo, sobre un soporte quirral tal como sílice con un ligando quirral unido o en presencia de un disolvente quirral. El experto en la materia apreciará que donde el estereoisómero deseado se convierte a otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere un paso adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes o convirtiendo un enantiómero al otro por transformación asimétrica.

Cuando un compuesto descrito o su sal se nombra o representa por la estructura, se entiende que un compuesto o sal, que incluyen solvatos (particularmente hidratos) del mismo, pueden existir en formas cristalinas, formas cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto o sal, o solvatos (particularmente hidratos) del mismo, pueden presentar también polimorfismo (es decir, la capacidad para aparecer en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen normalmente como "polimorfos". Cabe entender que cuando se nombra o representa por la estructura, el compuesto descrito o solvatos (particularmente hidratos) del mismo, también incluyen todos los polimorfos del mismo. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en compactación, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, capacidad de deformación, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos normalmente exhiben diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para identificación. Un experto en la materia apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en cristalización/recristalización del compuesto.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66, pp 1-19. Las sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención.

Normalmente, una sal puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseada según sea apropiado. La sal puede precipitarse de la solución y ser recogida por filtración o puede ser recuperada por evaporación del disolvente.

Cuando un compuesto de la invención es una base (que contienen un resto básico), puede prepararse una forma de sal deseada por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico y similares, o con un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, o con un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, o con un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, o con un ácido aromático tal como un ácido benzoico o un ácido cinámico, o con un ácido sulfónico tal como un ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico o similares.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y los ejemplos incluyen acetato, p-aminobenzoato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismetilsalicilato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, ciclohexilsulfamato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanodisulfonato, etanosulfonato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, hidrofumarato, fosfato ácido, yodhidrato, hidromaleato, hidrosuccinato, hidroxinaftoato, isetionato, itaconato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, piruvato, poligalacturonato, propionato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioyoduro, trifluoroacetato y valerato.

Otras sales ácidas de adición ejemplares incluyen piro-sulfato, sulfito, bisulfito, decanoato, caprilato, acrilato, isobutirato, caproato, heptanoato, propilato, oxalato, malonato, suberato, sebacato, butina-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutrato, lactato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, mandelato y sulfonatos, tales como xilensulfonato, propansulfonato, naftalen-1-sulfonato y naftalen-2-sulfonato.

Si un compuesto básico de la invención se aísla como una sal la forma de base libre correspondiente de ese compuesto, puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, que incluye tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tiene un  $pK_a$  más alto que la forma de base libre del compuesto.

Cuando un compuesto de la invención es un ácido (contiene un resto ácido), puede prepararse una sal deseada preparar por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento del ácido libre con

- una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo o similar. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas obtenidas a partir de aminoácidos tales como glicina o arginina, amoniaco, aminas primaria, secundaria y terciaria, y aminas cíclicas tales como N-metil-D-glutamina, dietilamina, isopropilamina, trimetilamina, etilendiamina, dicitclohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina y piperazina, así como sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.
- Ciertos de los compuestos de esta invención pueden formar sales con uno o más equivalentes de un ácido (si el compuesto contiene un resto básico) o una base (si el compuesto contiene un resto ácido). La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas de sal estequiométricas y no estequiométricas.
- Los compuestos de la invención que tienen un resto básico y ácido pueden estar en forma de zwitteriones, sal ácida de adición del resto básico o sales básicas del resto ácido.
- Esta invención también proporciona la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal de clorhidrato, en otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal de sodio.
- Para solvatos de los compuestos de la Fórmula (I-a) o la Fórmula (I-b) o sales de los mismos que están en forma cristalina, el experto en la materia apreciará que solvatos farmacéuticamente aceptables pueden formarse en las moléculas de disolvente que se incorporan en la red cristalina durante la recristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que es incorporado en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina normalmente se denominan como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos esos solvatos.
- La actual invención también incluye compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a aquellos mencionados en la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa muy comúnmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrogeno, carbón, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$ .
- Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$  han sido incorporados, son útiles en pruebas de distribución en el tejido de fármaco y/o sustrato. Isótopos triteados, es decir  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Los isótopos de  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones).
- Puesto que los compuestos de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) están diseñados para usarse en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno proporciona preferentemente en una forma sustancialmente pura, por ejemplo por lo menos 60 % pura, muy adecuadamente por lo menos 75 % pura y preferentemente por lo menos 85 %, especialmente por lo menos 98 % pura (los % son sobre una base de peso por peso). Las preparaciones no purificadas de los compuestos pueden usarse para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.
- Los compuestos de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) pueden obtenerse usando procedimientos de síntesis ilustrados por los esquemas siguientes o del conocimiento de un experto en química orgánica. Las síntesis proporcionadas en estos esquemas, son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen una variedad de diferentes grupos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  empleando precursores apropiados, que son adecuadamente protegidos si es necesario, para lograr compatibilidad con las reacciones representadas en el presente documento. La desprotección posterior, en la que se necesite, da compuestos de la naturaleza generalmente descritos. Aunque los esquemas se muestren con compuestos únicamente de la Fórmula (I-a), son ilustrativos de procedimientos que pueden usarse para hacer los compuestos de la invención.
- Los intermedios (compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención) también pueden estar presentes como sales. Por lo tanto, en referencia a intermedios, la frase "compuesto(s) de la fórmula (número)" significa un compuesto que tiene la fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Compuestos específicos de esta invención incluyen los compuestos de los ejemplos 2-113, 115, 117-138 y 14-141.
- Compuestos representativos de esta invención incluyen:
- N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)bencil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)bencil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,

- N*-(4-(1 H-imidazol-1-il)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-cianoetil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-((4-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)benzamida,  
 1-(4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)metanamina,  
 5 *N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-((4-(4-feniltiofen-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopentil)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(2-feniltiazol-4-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 10 *N*-((4-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-metil-2-(4-feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((1-metil-4-(4-feniltiazol-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida  
 15 *N*-((4-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-ciclohexiltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiofeno-2-carboxamida,  
 20 *N*-((4-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 25 3-fluoro-*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 3-ciano-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 3-metoxi-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-(4-Ciamofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 30 *N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzenosulfonamida,  
 3-etil-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(3-bromofenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-((4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)benzamida,  
 35 *N*-(2-metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropanocarboxamida,  
*N*-((1-metil-4-(2-feniltiazol-4-il)piperidin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 40 *N*-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-((4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 45 *N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotinamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida,  
*N*-(2-(dimetilamino)-2-(4-feniltiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 50 *N*-((1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopropil)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 3-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida,  
*N*-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-((4-feniltiazol-2-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 55 *N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-((4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-metil-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 60 *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 2,2,2-trifluoro-*N*-((4-(4-fenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanamina,  
 65 *N*-(2-(3-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(3-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,

- N*-(2-metil-2-(3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-metil-2-(3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(3-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
5 *N*-(2-(3-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(3-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-6-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(3-(4-feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
10 *N*-(2-(5-feniltiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(3-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-2-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
20 *N*-(2-metil-2-(5-feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(4-(1,1'-bifenil]-3-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
15 *N*-(4-(1,1'-bifenil]-3-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(4-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
20 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metil-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)propan-1-amina,  
3-(3-(4-(4-feniltiazol-2-il)butil)fenil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-metil-2-(5-feniloxazol-2-*N*)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-feniltiazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
25 *N*-(2-metil-2-(2-feniltiazol-5-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiufen-2-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiufen-2-il)nicotinamida,  
30 *N*-(4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)etil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiufen-2-il)benzamida,  
2-fluoro-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)oxazol-4-carboxamida,  
*N*-(2-(1-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-5-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxietil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
30 5-(5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)nicotinamida,  
clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
35 *N*-(2-(3-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-5-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiufen-2-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-2-metoxi-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(4-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)butil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
40 *N*-(4-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)butil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxietil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(4-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metil-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)propan-1-amina,  
45 *N*-(2-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(4-(1,1-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
2-cloro-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
50 *N*-(3-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-3-hidroxipropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-cianofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(2-(2-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
3-(5-(2-difluoroacetil)tiufen-2-il)-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazol-2-il)benzamida,  
60 *N*-(2-(1-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)furano-2-il)benzamida,  
75 *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metoxietil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiufen-2-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
60 *N*-(2-(1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(4-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(4-(4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
65 *N*-(2-(2-feniloxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
*N*-(2-(2-feniloxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,

- N-(2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 N-(2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 N-(2-metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 N-(2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 5 N-(2(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(5-trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 N-(2-metil-2-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 N-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 N-((4-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 10 N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)tiopen-2-il)benzamida,  
 N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxipropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)furano-3-il)benzamida,  
 N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiopen-3-il)benzamida,  
 N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 15 y sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

Compuestos particulares de esta invención incluyen:

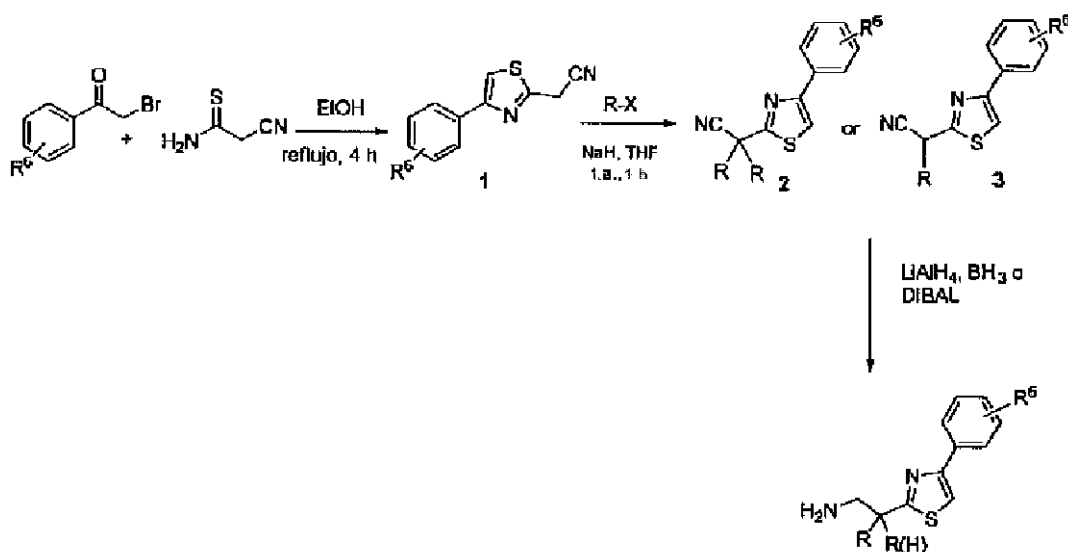
- N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 N-(2-metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 N-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida,  
 20 N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 N-(2-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxietil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 N-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-5-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiopen-2-il)nicotinamida,  
 N-(4-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)butil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 25 N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazol-2-il)benzamida,  
 N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxipropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,  
 (3-(5-(4-fluorofenil)oxazol-2-il)piperidin-1-il)(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanona,

y sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

- Los nombres de los compuestos se generaron usando el software programa de nombres ChemDraw 11,0 disponible  
 30 de CambridgeSoft Corporación., 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140, E.U.A.  
 (<http://www.cambridgesoft.com>).

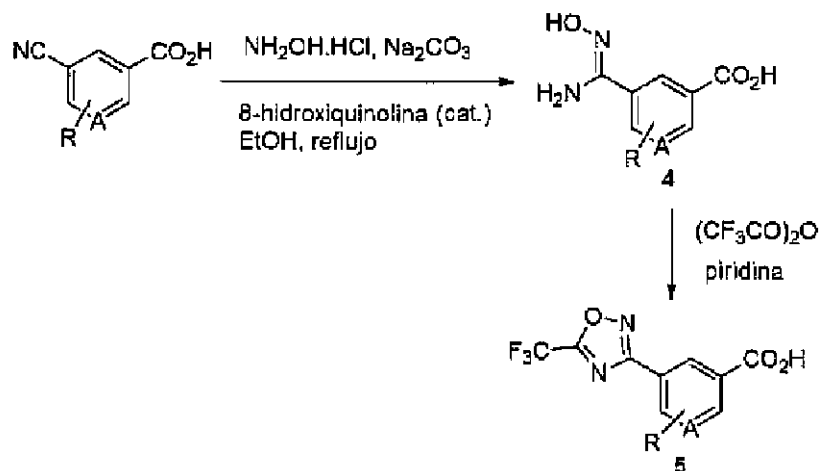
Los compuestos de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos representados a continuación.

Esquema 1

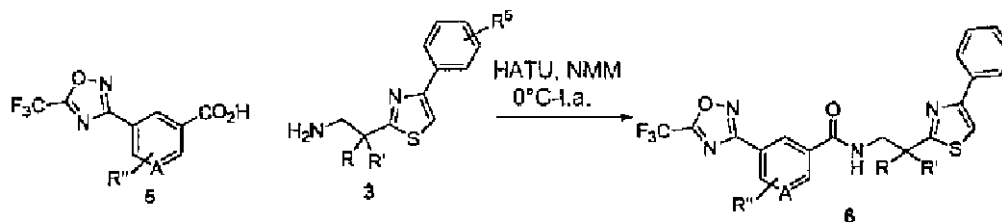




Esquema 2

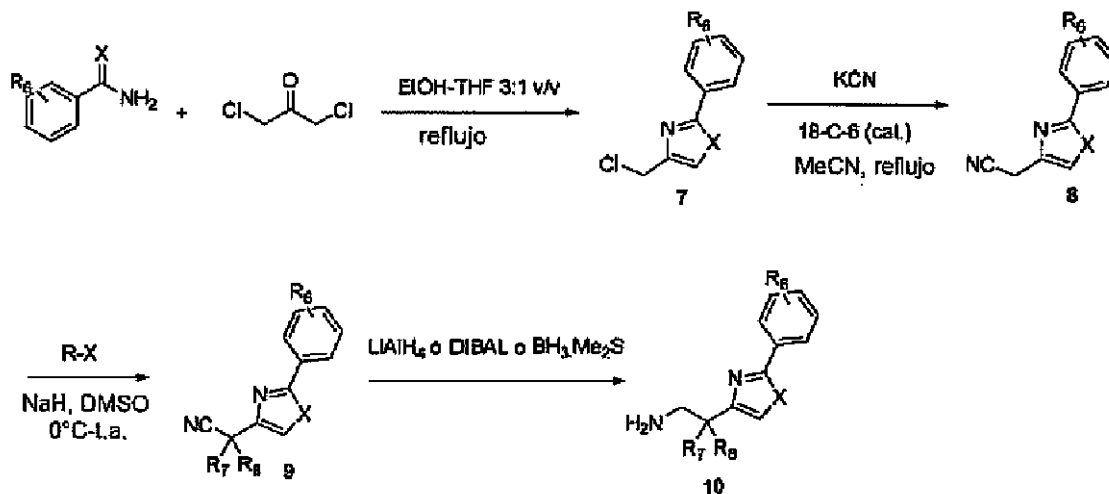


Esquema 3

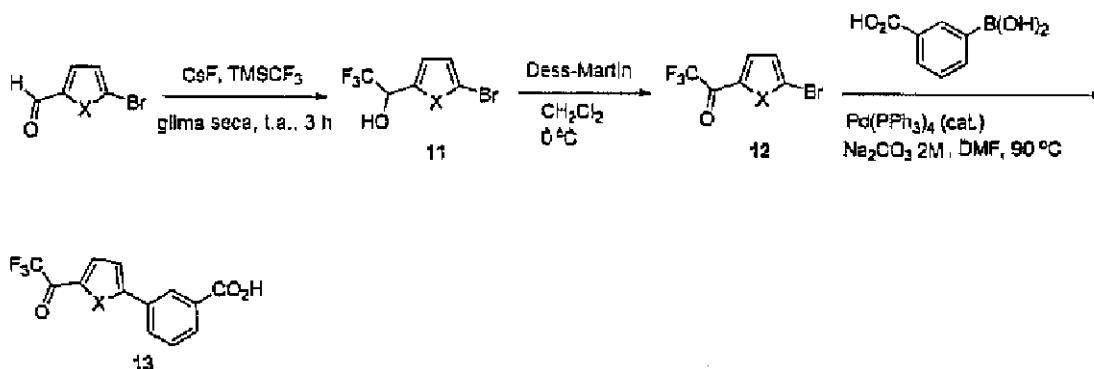


5

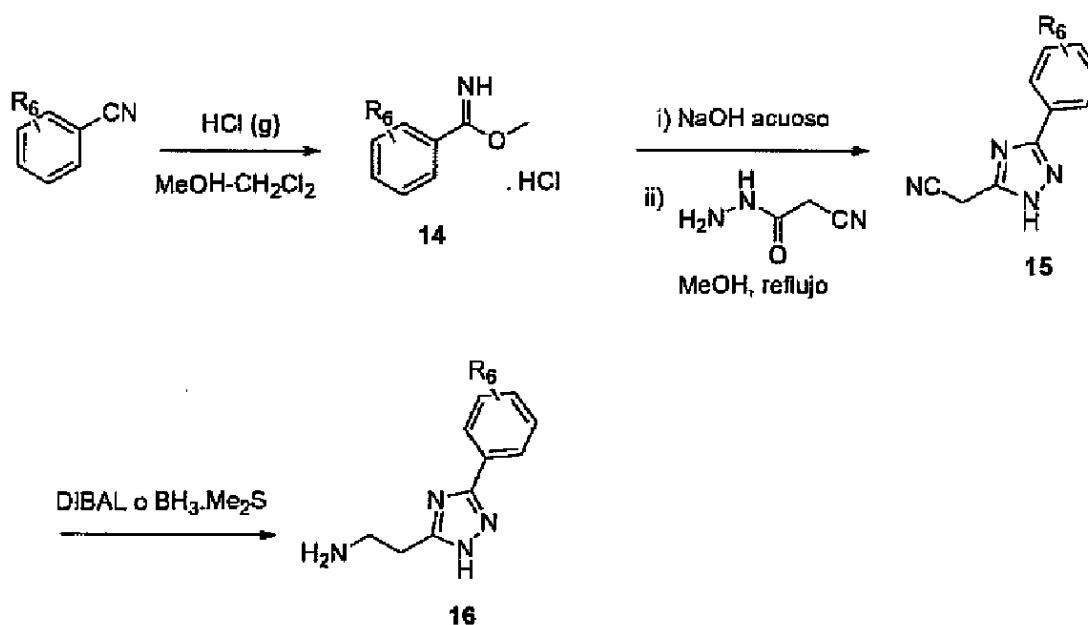
Esquema 4



Esquema 5



Esquema 6



- 5 La invención también incluye varias formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I-a) y Fórmula (I-b). Cada átomo de hidrogeno disponible unido a un átomo de carbono puede ser independientemente remplazado por un átomo de deuterio. Un experto en la materia sabrá como sintetizar formas deuteradas de los compuestos de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b). Por ejemplo, se pueden preparar grupos alquilo deuterados (por ejemplo, N-(deuterio-metil)aminas) por técnicas convencionales (véase por ejemplo: metil-*d*<sub>3</sub>-amina disponible de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, Cat. No. 489.689-2). El uso de dichos compuestos permitirá la preparación de compuestos de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) en los cuales varios átomos de hidrogeno de los grupos N-metil están remplazados por un átomo de deuterio.

La presente invención está dirigida a un procedimiento para inhibir un HDAC que comprende poner en contacto la acetilasa con un compuesto de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta invención también está dirigida a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por HDAC que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) o una sal del mismo particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente, específicamente un ser humano, que necesita el mismo. Como se usa en el presente documento "paciente" se refiere a un mamífero, específicamente un ser humano. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita dicha tratamiento, es suficiente para efectuar dicho tratamiento, como se defina en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I-a) y la Fórmula (I-b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un humano que necesita el mismo, es suficiente para inhibir la actividad de HDAC, de tal manera que una enfermedad o afección que es mediada por esa actividad es reducida, aliviada o prevenida. La cantidad de un

- compuesto dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular tales como (por ejemplo, la potencia ( $pXC_{50}$ ), eficacia ( $EC_{50}$ ), y la vida media biológica del compuesto particular) condición de enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo, edad, tamaño y peso) del paciente que necesita tratamiento, pero sin embargo puede ser rutinariamente determinada por un experto en la materia. Del mismo modo, la duración de tratamiento y el período de administración (período entre dosis y el tiempo de las dosis, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variará de acuerdo con la identidad del mamífero que necesita tratamiento (por ejemplo, peso) el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, características farmacéuticas), enfermedad o afección y su severidad y la composición específica y procedimiento específico que se esté usando, pero sin embargo puede determinarse por un experto en la materia técnica.
- 5 “Tratar” o “tratamiento” significa por lo menos la mitigación de una enfermedad o afección en un paciente, en el que la afección de la enfermedad es causada o mediada por HDAC. Los procedimientos de tratamiento para mitigar una condición o enfermedad incluye el uso de los compuestos en esta invención de cualquier manera convencionalmente aceptable, por ejemplo para prevención, retraso, profilaxis, terapia o cura de una enfermedad.
- 10 En una realización, esta invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento, mitigación o prevención de un trastorno autoinmunitario, una enfermedad inmunológica, un trastorno inflamatorio, rechazo de trasplante/injerto, (por ejemplo, aloinjerto) linfopenia o enfermedad de injerto contra hospedador (ElcH), en un paciente, específicamente en un ser humano, que comprende administrar al paciente una cantidad de la invención, en una cantidad suficiente para incrementar el nivel y/o actividad de una célula Treg o una población de células Treg en el paciente, tratando, mitigando o previniendo de esta manera el trastorno autoinmune, trastorno inflamatorio, rechazo de trasplante/injerto, linfopenia o ElcH en el paciente.
- 15 Ejemplos adicionales de enfermedades y afecciones que pueden tratarse por los compuestos de esta invención incluyen pero no se limitan a diabetes mellitus de tipo (II), enfermedad de arteria coronaria, alergias y reacciones alérgicas, y sepsis/choque tóxico.
- 20 Trastornos autoinmunitarios ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, artritis ideopática juvenil, artritis soriática, crioglobulinemia mezclada asociada a virus de hepatitis C, polimiositis, dermatomiositis, síndrome poliglandular de tipo (II), enfermedad hepática autoinmune, enfermedad de Kawasaki, miastenia grave, síndrome ligado a inmunodesregulación-poliendocrinopatía-enteropatía X (síndrome IPEX) diabetes de tipo (I), soriasis, hipotiroidismo, anemia hemolítica, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), trombocitopenia, espondiloartritis, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, eczema, gastritis o tiroiditis. Como parte de una lista no limitante, el trastorno inflamatorio puede ser hipersensibilidad de contacto, dermatitis atópica o enfermedad de Still.
- 25 Ejemplos adicionales de enfermedades autoinmunitarias incluyen pero no se limitan a enfermedades autoinmunitarias que incluyen osteoartritis, esclerosis sistémica, sarcoidosis, diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM, diabetes de tipo I) artritis reactiva, escleroderma, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Hashimoto, escleroderma, ooforitis, lupus (SLE), enfermedad de Grave, asma, crioglobulinemia, esclerosis biliar primaria, pemfigo vulgar, anemia hemolítica y anemia perniciosa.
- 30 Ejemplos de rechazo de trasplante/injerto (por ejemplo, aloinjerto), linfopenia o enfermedad de injerto contra hospedador (ElcH) son aquellos que se producen a partir de procedimientos de trasplante de células, tejido y órgano, tales como trasplantes de células terapéuticas tales como células madre, células musculares tales como células cardíacas, células de islote, células del hígado, trasplantes de médula ósea, injertos de la piel, injertos de hueso, trasplantes de pulmón, trasplantes de riñón, trasplantes de hígado y trasplantes de corazón.
- 35 Otros ejemplos de enfermedades y afecciones que pueden tratarse por los compuestos de esta invención incluyen pero no se limitan a fibrosis quística, osteoporosis, obesidad, epilepsia, depresión, talasemia, anemia de células falciformes, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) e hiperalgesia, enfermedad cardíaca (por ejemplo, accidente vascular cerebral, hipertensión, enfermedades arteriotrombóticas, arterosclerosis o limitación de tamaño de infarto en síndrome coronario agudo), enfermedades o trastornos que implican atrofia muscular, pérdida del oído inducida por gentamicina, resistencia a fármacos (por ejemplo, resistencia a fármacos en osteosarcoma y células de cáncer de colon) enfermedades infecciosas y pacientes con inmunodeficiencia/inmunocomprometidos. Ejemplos de enfermedades infecciosas relacionadas con varias infecciones de patógenos tales como virales, nicóticas, bacterianas, micoplasmáticas e infecciones por organismos eucarióticos unicelulares y multicelulares. Patógenos humanos comunes incluyen pero no se limitan a HIV, HSV, HPV, virus de hepatitis A, B, C, influenza, dengue, zoster, rubiola, RSV; rotavirus, gran positivos, gran negativos, estreptococos, tétanos, estafilococos, tuberculosis, listeria y malaria.
- 40 En otra realización, esta invención está dirigida a inhibidores de HDAC y su uso para detener o reducir el crecimiento de células neoplásticas, por ejemplo, células cancerosas y células tumorales.
- 45 El crecimiento de células cancerosas y/o células tumorales que se encuentran en los siguientes tipos de cáncer puede reducirse mediante tratamiento de un compuesto de esta invención: carcinoma (por ejemplo, adenocarcinoma), carcinoma hepatocelular, sarcoma, mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple), tratamiento de enfermedad ósea en mieloma múltiple, leucemia, leucemia linfoblástica aguda infantil y linfoma (por ejemplo, linfoma de células cutáneas)
- 50
- 55

y tipos mixtos de cánceres, tales como carcinoma adenoescamoso, tumor mesodérmico mixto, carcinosarcoma y teratocarcinoma.

En un aspecto de la invención, cánceres o tumores de mama o próstata son tratados usando inhibidores de HDAC de esta invención.

- 5 Otros cánceres que pueden tratarse usando los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer endometrial, cáncer de páncreas, cáncer cervical, cáncer de ovario; cáncer de cabeza y cuello y melanoma.

10 Los inhibidores de la invención pueden emplearse solos o en combinación con regímenes anti-cáncer estándar para tratamientos de células neoplásicas, por ejemplo, tumor y cáncer.

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada de administración, que incluyen tanto administración sistémica como administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas a la vía enteral, transdérmica o por inhalación, y es típicamente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente ya sea por inhalación a través de la boca o a través de los pasajes nasales. La administración tópica incluye aplicación a la piel.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosis en el que un número de dosis se administran en varios intervalos durante un periodo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que el efecto terapéutico deseado se logre o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosis adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y vida media, que las puede determinar un experto en la materia. Además, los regímenes de dosis adecuados, incluyendo la duración en que dichos regímenes se administran, para un compuesto de la invención dependen de la condición que se esté tratando, la severidad de la condición que se esté tratando, la edad y condición física del paciente que está siendo tratado, la historia médica del paciente que está siendo tratado, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto en la materia. Los expertos en la materia entenderán que regímenes de dosis adecuados pueden requerir ajuste dada una respuesta del paciente individual al régimen de dosis o con el tiempo a medida que cambien las necesidades del paciente individual.

35 El tratamiento de afecciones de enfermedades mediadas por HDAC puede lograrse usando los compuestos de esta invención como una monoterapia, o en terapia de combinación dual o múltiple, tal como en combinación con otros agentes, por ejemplo, en combinación con uno o más de los siguientes agentes: inhibidores de ADN metiltransferasas, incrementadores de acilo transferasa, inhibidores de proteosoma o HSP90, y uno o más inmunosupresores que no activan las células supresoras T incluyendo pero sin limitarse a corticoesteroides, rapamicina, azatioprina, microfenolato, ciclosporina, mercaptopurina (6-MP), basiliximab, daclizumab, sirolimus, tacrolimus, Muromonab-CD3, ciclofosfamida y metotrexato, que se administran en cantidades efectivas como se conoce en la técnica.

40 Los compuestos de la invención, normalmente, pero no necesariamente, se formularan en una composición farmacéutica antes de administrarse a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y empacar en forma volumétrica en la que una cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede extraerse y después dado al paciente tal como polvos, jarabe y soluciones para inyección. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y empacar en forma de dosis unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, pueden administrarse uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene por lo menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención (es decir, un compuesto de la Fórmula (I-a) o la Fórmula (I-b) o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Cuando se prepara en forma de dosis unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener 1 mg a 1000 mg de un compuesto de esta invención.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención opcionalmente pueden comprender uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

55 Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa, un material, composición o vehículo implicado en dar forma o consistencia a la composición. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de tal manera que las interacciones reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administre a un paciente e interacciones que darían por resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables se evitan. Además, cada

excipiente desde luego debe ser de una pureza suficientemente alta para hacerla farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables normalmente se formularán en una forma de dosis adaptada para administrarse a un paciente por la vía de administración deseada. Formas de dosis convencionales incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral tal como comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones emulsionadas, sacos y obleas; (2) administración parenteral tal como soluciones, suspensiones y polvos para reconstitución estériles; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios (5) inhalación tal como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, aspersiones, espumas y geles.

5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma de dosis particular escogida. Además, excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden escogerse para una función particular que puede servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosis uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de forma de dosis adecuadas. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden escoger para su capacidad para facilitar la aportación o transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez que se administra al paciente desde un órgano o porción del cuerpo, a otro órgano o resto del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para incrementar acatamiento del paciente.

20 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, llenadores, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, resbalantes, agentes granuladores, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes enmascaradores de sabor, agentes colorantes, agentes antiortora, humectantes, agentes quelatadores, plastificantes, agentes incrementadores de viscosidad, antioxidantes, conservadores, estabilizadores, agentes tensoactivos y agentes reguladores de pH. El experto en la materia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden tener más de una función y pueden tener funciones alternativas dependiendo de qué tanto del excipiente está presente en la formulación y que otros ingredientes están presentes en la formulación.

25 Los expertos en la materia poseen el conocimiento y capacidad en la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para usarse en la invención. Además, existe un número de recursos que están disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los Ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos comúnmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

35 En un aspecto, la invención está dirigida a una forma de dosis oral sólida tal como una tableta o cápsula que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y un diluyente o llenador. Los diluyentes y llenadores adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de papa y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato dibásico de calcio. La forma de dosis sólida oral además puede comprender un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de papa y almidón pre-gelatinizado), gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosis sólida oral además puede comprender un desintegrante. Los desintegrantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosis sólida oral además puede comprender un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

**Ejemplos**

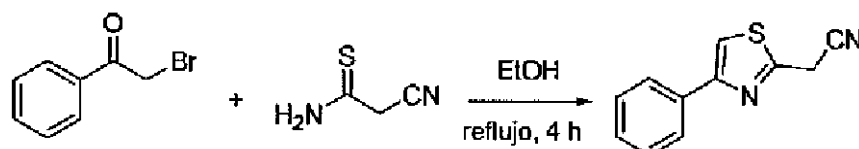
50 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien a proporcionar una guía al experto en la materia para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención.

En las siguientes descripciones experimentales, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

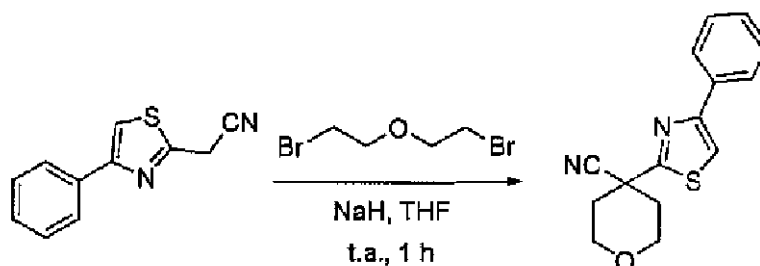
Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
Ac	acuoso
salmuera	NaCl acuoso saturado

(continuación)

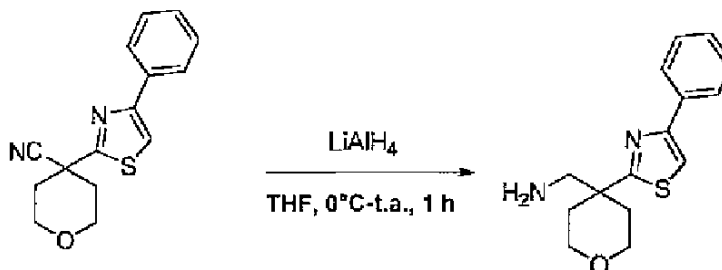
Abreviatura	Significado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cloruro de metileno
CH <sub>3</sub> CN o MeCN	acetonitrilo
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	metilamina
D	día
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
equiv.	equivalentes
Et	etilo
Et <sub>3</sub> N	trietilamina
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HCl	ácido clorhídrico
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
KOf-Bu	fer-butóxido de potasio
LCMS	cromatografía de líquidos-espectroscopia de masa
Me	Metilo
MeOH o CH <sub>3</sub> OH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
min	minuto
EM	espectro de masa
μw	microonda
NaBH <sub>4</sub>	borohidruro de sodio
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NiCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	cloruro de níquel (II) hexahidratado
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
Ph	fenilo
t.a.	temperatura ambiente
Sat	saturado
SCX	intercambio de cationes fuerte
SPE	extracción de fase sólida
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
<i>t</i> <sub>R</sub>	tiempo de retención

**Ejemplo de referencia 1****Etapas 1: 2-(4-Feniltiazol-2-il)acetonitrilo**

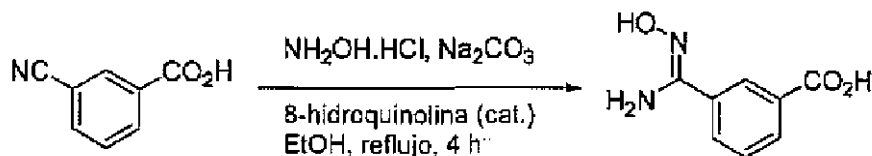
Una mezcla de 2-bromoacetofenona (2 g, 10 mmol) y 2-cianotioacetamida (1 g, 10 mmol) en EtOH (25 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución de amoníaco acuoso (el pH final fue >7). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice malla 230-400, eluyente EtOAc al 8 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo (1,5 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88-7,91 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,27-7,48 (m, 3H), 4,19 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S: 200,04; encontrado: 201,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 2: 4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo**

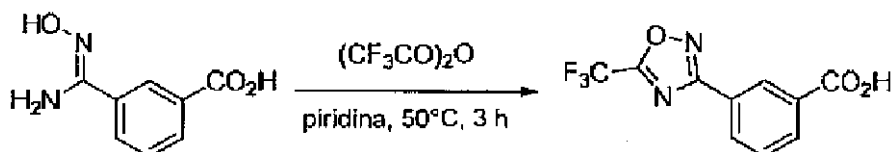
Una solución de 2-(4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo (0,84 g, 4,19 mmol) en THF (25 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (0,5 g, dispersión al 60 % en aceite) en porciones durante 10 min. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota 2-bromoetil éter (1,58 ml, 12,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h y después se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 4-8 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (0,97 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91-7,94 (m, 2H), 7,51 (s, 1 H), 7,37-7,48 (m, 3H), 4,07-4,14 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 2H), 2,32-2,43 (m, 4H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS: 270,08; encontrado: 271,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 3: (4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina**

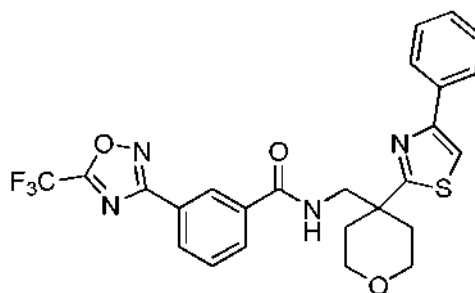
A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (220 mg, 5,9 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió una solución de 4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (400 mg, 1,47 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se inactivó cuidadosamente con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (neutral alumina, eluyente MeOH al 5 % en CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (150 mg, rendimiento del 37 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89-7,91 (m, 2H), 7,48 (s, 1 H), 7,33-7,46 (m, 3H), 3,89-3,93 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,30-2,33 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS: 274,11; encontrado: 275,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 4:** ácido 3-(*N'*-Hidroxicarbamimidoil)benzoico

Se añadió 8-hidroxiquinolina (5 mg, 0,03 mmol) se añadió a una solución de ácido 3-cianobenzoico (1 g, 6,8 mmol) en 50 ml de etanol. A esta mezcla de reacción se le añadieron primero ácido clorhídrico de hidroxilamina (950 mg, 13,6 mmol) en agua (8 ml) seguido de carbonato sódico (1,2 g, 10,9 mmol) en agua (12 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de la retirada del etanol a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y la solución acuosa se acidificó con HCl al 10 % a pH ~3. El precipitado de color blanco se filtró, se lavó con agua y acetona y después se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto ácido 3-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)benzoico (1 g, rendimiento del 82 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,03 (s a, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,27-8,26 (m, 1 H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 5,94 (s a, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 180,05; encontrado: 180,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 5:** Ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

Una solución del compuesto ácido 3-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)benzoico (1 g, 5,6 mmol) en piridina anhidra (15 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (2,3 ml, 16,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se calentó adicionalmente a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enriada con hielo y se ajustó a pH ~4 mediante la adición de HCl 1,5 N. El producto se extrajo con EtOAc y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice malla 60-120, eluyente: EtOAc al 10 % en éter de petróleo] para proporcionar ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (400 mg, rendimiento del 28 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,44 (s a, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,78 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 258,03; encontrado: 257 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapas 6:** *N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

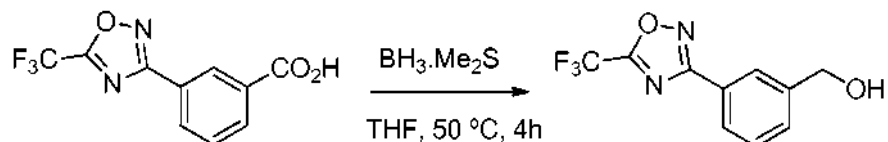
Una mezcla de ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (52 mg, 0,202 mmol), (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (50 mg, 0,184 mmol) y EDCI (38,5 mg, 0,202 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (10 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO (gel de sílice, eluyente: metanol al 2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar *N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida en forma de un producto sólido de color blanco (59 mg, rendimiento del 62 %): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 8,49(s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,56-7,53(m, 2H), 7,52 (s, 1 H), 7,369-7,31 (m, 3H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,77-3,74 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,06-2,04 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 514,13; encontrado: 515,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Los Ejemplos 2-6 se sintetizaron a partir del ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico y aminas fácilmente disponibles de una manera similar como parte de una recolección de tamizado y caracterizado por CLEM y



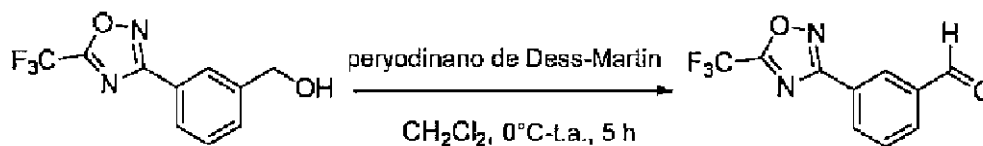
RMN <sup>1</sup>H.

Ejemplo N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
2		N-(4-(2-(Dimetilamino)etoxi)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
3		N-(2-(2-(Dimetilamino)etoxi)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
4		N-(4-(1H-Imidazol-1-il)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
5		N-(2-Cianoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
6		3-(5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida

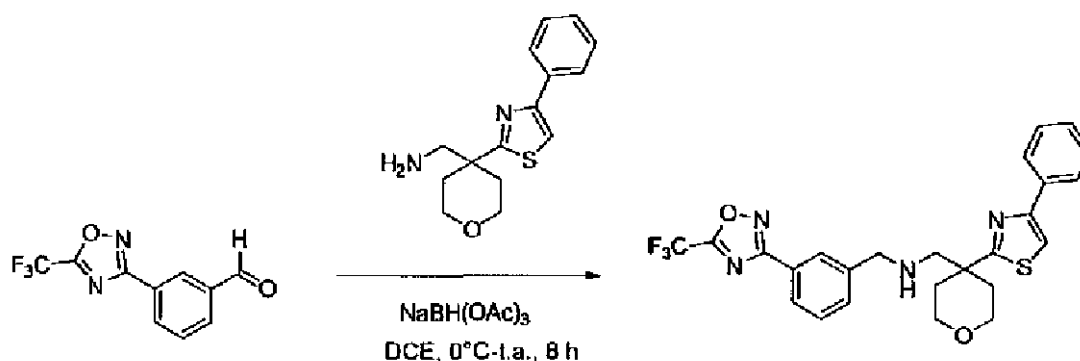
**Ejemplo 7****(3-(5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol**

5 Se añadió complejo borano sulfuro de dimetilo (0,3 ml, 2,9 mmol) a una solución en agitación de ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (0,5 g, 1,9 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se calentó adicionalmente a 50 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con MeOH seco y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para conseguir el compuesto de alcohol puro (3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (190 mg, rendimiento del 41 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (m, 1H), 8,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 4,81 (s, 2H)

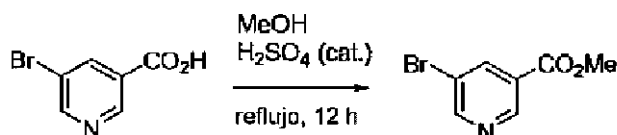
10

**3-(5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído**

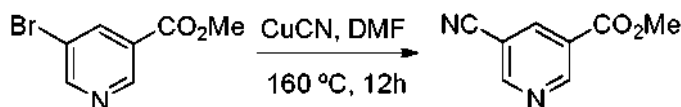
Una solución de compuesto 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (150 mg, 0,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml) se purgó con argón durante 10 min y se añadió peryodinato de Dess-Martin (0,39 g, 0,9 mmol) a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que llegará a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó después con una solución saturada de tiosulfato sódico y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para producir 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (140 mg, en bruto) que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,13 (s, 1H), 8,64 (s, 1 H), 8,41-8,39 (dt, *J* = 7,8 Hz, 1,5 Hz, 1 H), 8,13-8,11 (dt, *J* = 7,8 Hz, 1,5 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H).

**1-(4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)metanamina**

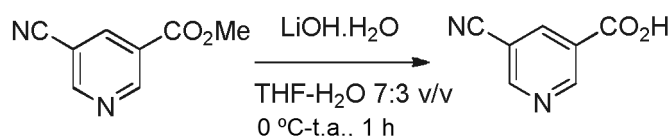
Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (200 mg, 0,9 mmol) a una solución de 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (140 mg, 0,6 mmol) y (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (170 mg, 0,6 mmol) en dicloroetano seco (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 20-25 % en éter de petróleo) para conseguir 1-(4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)metanamina (65 mg, rendimiento del 22 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (s, 1 H), 7,46-7,27 (m, 5H), 3,86-3,81 (m, 4H), 3,69-3,64 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,03-1,97 (ddd, *J* = 13,7 Hz, 9,7 Hz, 4 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 500,15; encontrado: 501,0 (M-H).

**Ejemplo 8****5-Bromonicotinato de metilo**

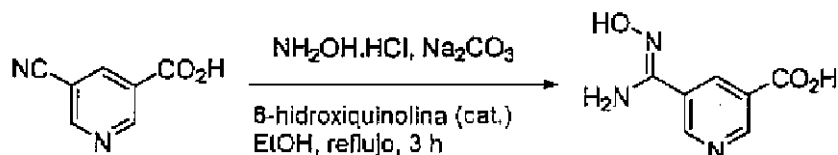
Una solución de ácido 5-bromonicotínico (10 g, 49,5 mmol) en MeOH (200 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y la fase acuosa se lavó con EtOAc. La mezcla resultante se vertió sobre una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH 7-8, después se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para conseguir el producto sólido 5-bromonicotinato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino (7 g, rendimiento del 66 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,45 (s, 1H), 3,98 (s, 3H)

**5-Cianonicotinato de metilo**

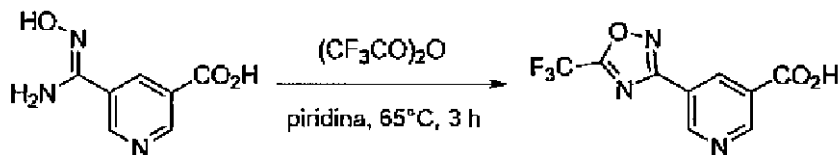
Se añadió CuCN (5,22 g, 58,3 mmol) a una solución de 5-bromonicotinato de metilo (6 g, 27,8 mmol) en DMF seca (150 ml). La solución se purgó con argón y se calentó a 160 °C durante 12 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se añadió adicionalmente EtOAc y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para conseguir 5-ciano-nicotinato de metilo en forma de un sólido de color verdusco blanco (2,7 g, rendimiento del 60<sup>0</sup> %): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,29-9,27 (m, 2H), 8,77 (s, 1H), 3,91 (s, 3H)

**Ácido 3-cianonicotínico**

Se añadió LiOH (150 mg, 6,2 mmol) a una solución de 5-cianonicotinato de metilo (1 g, 6,17 mmol) en THF-H<sub>2</sub>O (7:3 v/v, 50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se retiró el THF a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La mezcla de reacción resultante se acidificó con HCl 1,5 N a pH 3-4. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para conseguir ácido 3-cianonicotínico en forma de un sólido de color blanquecino (0,7 g, rendimiento del 78 %): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,9 (s a, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,23 (s, 2H), 8,71 (s, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 148,03; encontrado: 147,0 (M-H)<sup>-</sup>.

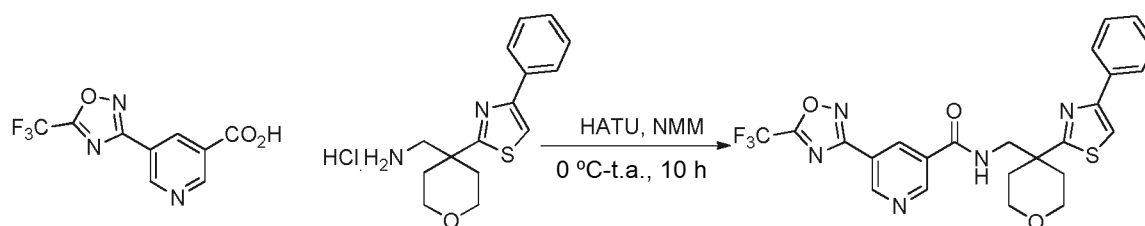
**Ácido 5-(N'-hidroxicarbamimidoil)nicotínico**

Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-cianonicotínico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (330 mg, rendimiento del 54 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,54 (s a, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 9,16 (m, 2H), 8,49 (s, 1 H), 6,11 (s a, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 181,05; encontrado: 182,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico**

Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-(N'-hidroxicarbamimidoil)nicotínico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (260 mg, rendimiento del 63 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,93 (s a, 1H), 9,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,77 (t, J = 2,1 Hz, 1H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 259,02; encontrado: 258,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapla 6: N-((4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) nicotinamida**

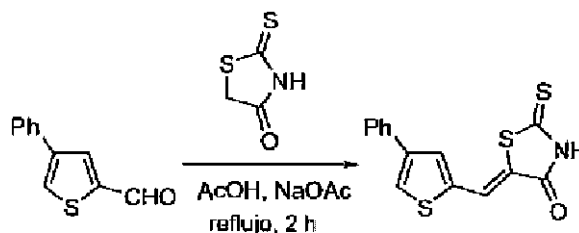


5 A una solución en agitación del compuesto ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico (100 mg, 0,4 mmol) en DMF seca (5 ml) se le añadieron HATU (180 mg, 0,46 mmol) seguido de sal clorhidrato de (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (120 mg, 0,4 mmol) y NMM (0,12 ml, 1,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó 10 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 50-60 % en éter de petróleo) para conseguir el producto puro

10 *N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida (70 mg, rendimiento del 37 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,43 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9,21 (s a, 1 H), 8,76 (s a, 1 H), 7,87 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 7,75 (s a, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,41-7,32 (m, 3H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 515,12; encontrado: 516,0 (M+H)<sup>+</sup>.

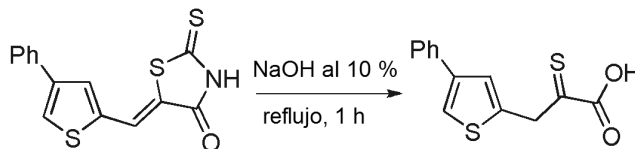
15 **Ejemplo 9**

**5-((4-Feniltiofen-2-il)metileno)-2-tioxotiazolidin-4-ona**



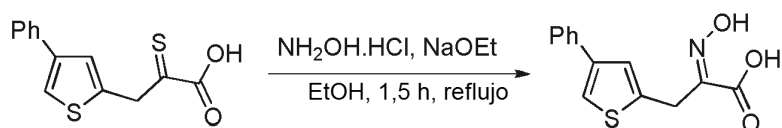
20 Una solución de tiofeno-2-carboxaldehído de 4-fenilo (1 g, 5,3 mmol) y rodanina (700 mg, 5,3 mmol) en 10 ml de ácido acético glacial se calentó con acetato sódico anhidro (1,22 g, 14,8 mmol) durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió después en agua fría. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para conseguir 5-((4-feniltiofen-2-il)metileno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (1,4 g, rendimiento del 87 %). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NOS<sub>3</sub>: 302,98; encontrado: 302,0 (M-H)<sup>-</sup>. El producto en bruto se llevó a cabo sin purificación adicional.

**Ácido 3-(4-feniltiofen-2-il)-2-tioxopropanoico**

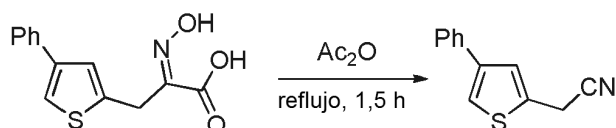


25 Una suspensión del producto 5-((4-feniltiofen-2-il)metileno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (1,4 g, 4,6 mmol) en 12 ml de NaOH acuoso al 10 % se calentó a 95 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó con EtOAc y se acidificó con HCl al 10 %. El precipitado que se formó se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para conseguir el producto ácido 3-(4-feniltiofen-2-il)-2-tioxopropanoico (0,9 g, rendimiento del 74 %). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 262,01; encontrado: 261,0 (M-H)<sup>-</sup>. El producto en

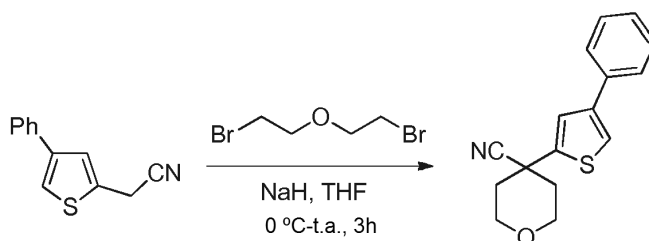
30 bruto se llevó a cabo sin purificación adicional

**Ácido 2-(hidroxiimino)-3-(4-feniltiofen-2-il)propanoico**

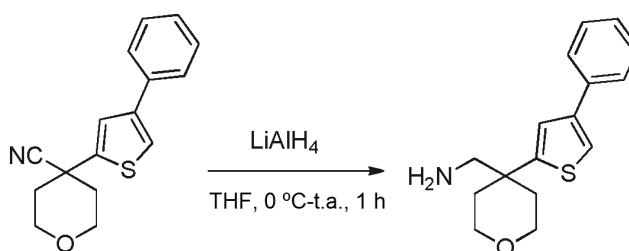
5 Ácido 3-(f-Feniltiofen-2-il)-2-tioxopropanoico (0,9 g, 3,4 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (740 mg, 10,6 mmol) y una solución etanólica de etóxido sódico [preparada a partir de 0,4 g de sodio y 30 ml de etanol absoluto] se calentó a reflujo durante 1,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1,5 N para ajustar el pH de la solución ~3. El producto sólido se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después la retirada del disolvente a presión reducida produjo ácido 2-(hidroxiimino)-3-(4-feniltiofen-2-il)propanoico (0,8 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 7,59-7,57 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 3H), 7,24-7,23 (m, 2H), 3,31 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S: 262,05; encontrado: 262,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(4-Feniltiofen-2-il)acetonitrilo**

15 Se calentó ácido 2-(hidroxiimino)-3-(4-feniltiofen-2-il)propanoico (0,8 g, 3,1 mmol) en anhídrido acético (5 ml) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua. El producto se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-feniltiofen-2-il)acetonitrilo (0,45 g, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57-7,53 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1 H), 3,96 (s, 2H).

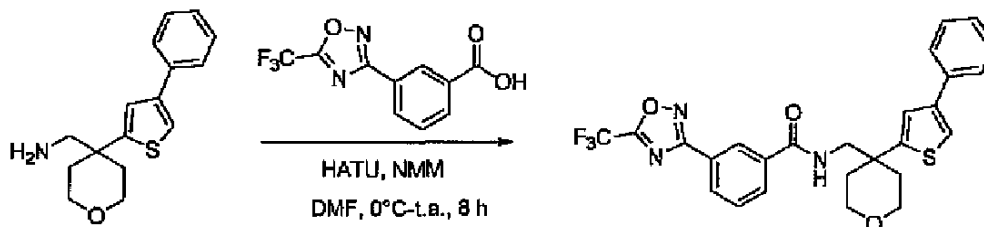
**4-(4-Feniltiofen-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-feniltiofen-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (0,32 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59-7,57 (dd, J = 8,2 Hz, 1,1 Hz, 2H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,35-7,31 (m, 1 H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,93-3,86 (td, J = 12 Hz, 2,4 Hz, 2H), 2,29-2,15 (m, 4H).

**(4-(4-Feniltiofen-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-feniltiofen-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (210 mg, rendimiento del 65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61-7,59 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,19-7,18 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 2,69 (s a, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NOS: 273,12; encontrado: 274,2 (M+H)<sup>+</sup>.

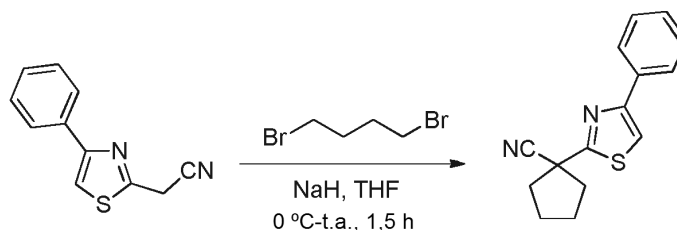
5 **N-((4-(4-Feniltiofen-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-feniltiofen-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (80 mg, rendimiento del 20 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (m, 1 H), 8,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,31 (m, 1 H), 7,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,15 (t, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 3,96-3,91 (dt, *J* = 11,9 Hz, 4,2 Hz, 2H), 3,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 513,13; encontrado: 514,2 (M+H)<sup>+</sup>.

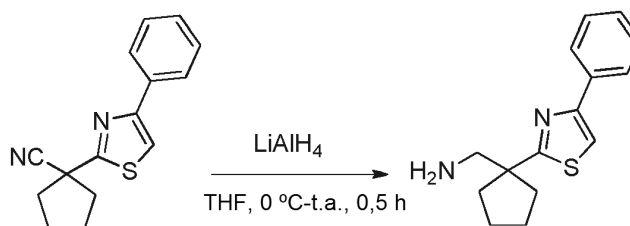
**Ejemplo 10**

**1-(4-Feniltiazol-2-il)ciclopentanocarbonitrilo**

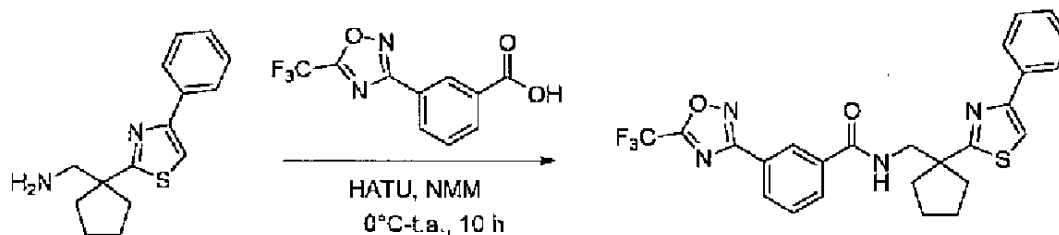


Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 usando 1,4-dibromobutano (580 mg, rendimiento del 91 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93-7,92 (m, 2H), 7,90-7,33 (m, 4H), 2,58-2,49 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 4H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S: 254,09; encontrado: 255,2 (M+H)<sup>+</sup>.

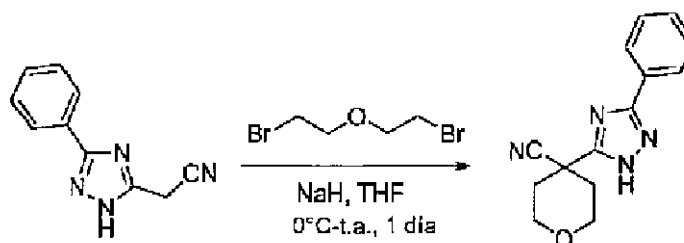
20 **(1-(4-Feniltiazol-2-il)ciclopentil)metanamina**



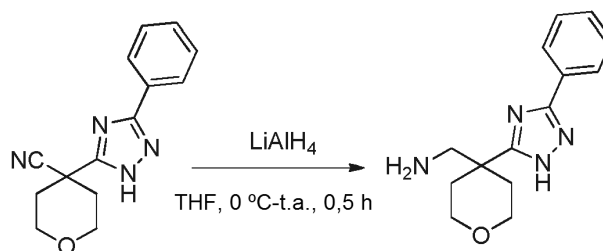
Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopentanocarbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (250 mg, rendimiento del 42 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96-7,93 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1 H), 2,85 (s, 2H), 2,06-3,01 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S: 258,12; encontrado: 259,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((1-(4-Feniltiazol-2-il)ciclopentil)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

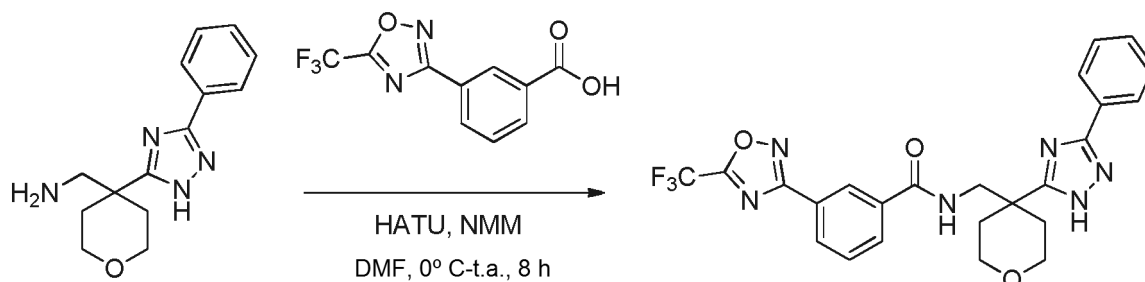
5 Este compuesto se sintetizó a partir de (1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopentil)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (65 mg, rendimiento del 34 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 8,78 (m, 1H), 8,44 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 498,13; encontrado: 499,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11****4-(3-Fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

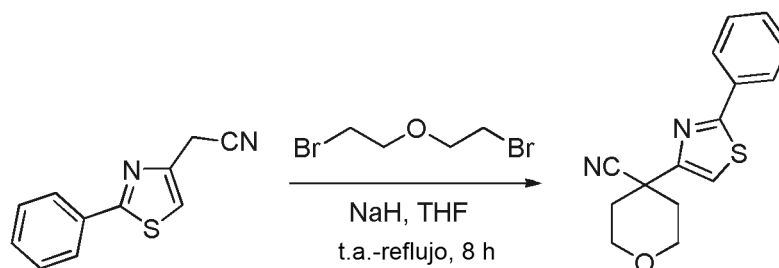
10 Este compuesto se sintetizó a partir de (5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (0,22 g, rendimiento del 16 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96-7,92 (dd, J = 6,6 Hz, 3,1 Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 3H), 4,09-4,03 (dt, J = 12,1 Hz, 3,7 Hz, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 254,12; encontrado: 255,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**15 (4-(3-Fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

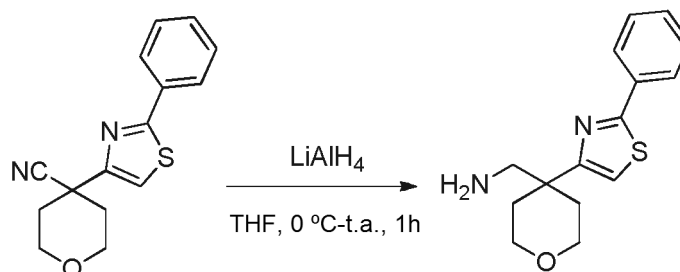
20 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (170 mg, en bruto). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05-8,02 (dd, J = 8,0 Hz, 1,4 Hz, 2H), 7,51-7,40 (m, 3H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,97 (s a, 2H), 2,23-2,18 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O: 258,15; encontrado: 259,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((4-(3-Fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (80 mg, rendimiento del 24 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,02 (dd,  $J = 7,3$  Hz, 1,8 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 3,97-3,92 (dt,  $J = 11,9$  Hz, 4,5 Hz, 2H), 3,83 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 2,44-2,42 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 1,96-1,89 (ddd,  $J = 13,4$  Hz, 9,2 Hz, 3,5 Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ : 498,16; encontrado: 499,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**10 Ejemplo 12****4-(2-Feniltiazol-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

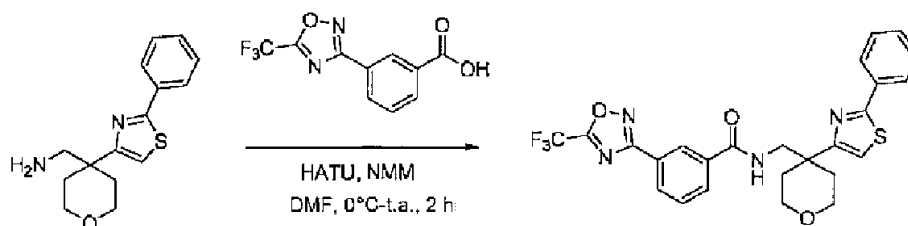
15 Este compuesto se sintetizó a partir de (2-fenil-tiazol-4-il)-acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (0,53 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98-7,94 (dd,  $J = 6,5$  Hz, 3,2 Hz, 2H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 4,12-4,08 (ddd,  $J = 12,3$  Hz, 3,9 Hz, 1,5 Hz, 2H), 3,93-3,85 (td,  $J = 12,3$  Hz, 2,1 Hz, 2H), 2,49-2,38 (ddd,  $J = 13,7$  Hz, 12,3 Hz, 4,5 Hz, 2H), 2,18-2,13 (dd,  $J = 13,6$  Hz, 2,0 Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ : 270,08; encontrado: 271,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**(4-(2-Feniltiazol-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

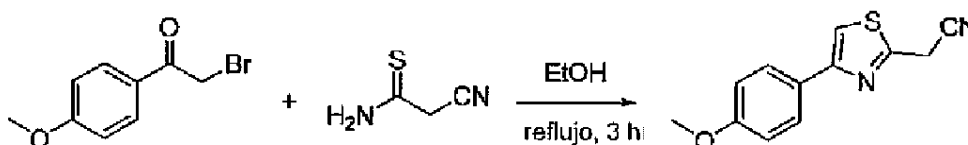
20 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-feniltiazol-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (380 mg, rendimiento del 72 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96-7,94 (dd,  $J = 7,5$  Hz, 2,0 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 3,89-3,84 (dt,  $J = 11,7$  Hz, 4,0 Hz, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,31-2,28 (d,  $J = 13,8$  Hz, 2H), 1,87-1,80 (ddd,  $J = 13,9$  Hz, 10,2 Hz, 4,3 Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ : 274,11; encontrado: 275,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25

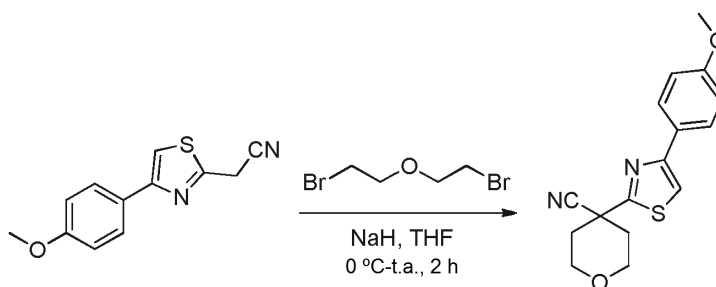


**N-((4-(2-Feniltiazol-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

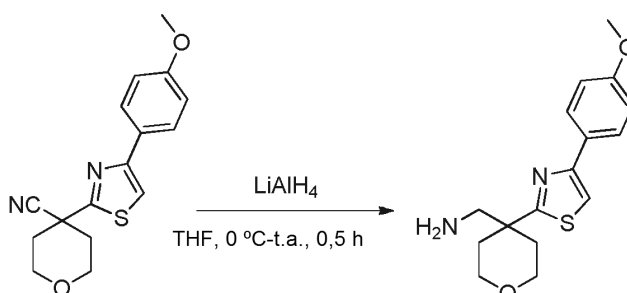
5 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(2-feniltiazol-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (85 mg, rendimiento del 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,41 (m, 1 H), 8,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,69-7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,46-7,43 (dd, *J* = 4,8 Hz, 1,9 Hz, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,54-3,52 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,26-2,22 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 514,13; encontrado: 515,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 13****10 2-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)acetonitrilo**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona y 2-cianotioacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (1,5 g, rendimiento del 75 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,35 (s, 1 H), 6,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS: 230,05; encontrado: 231,2 (M+H)<sup>+</sup>.

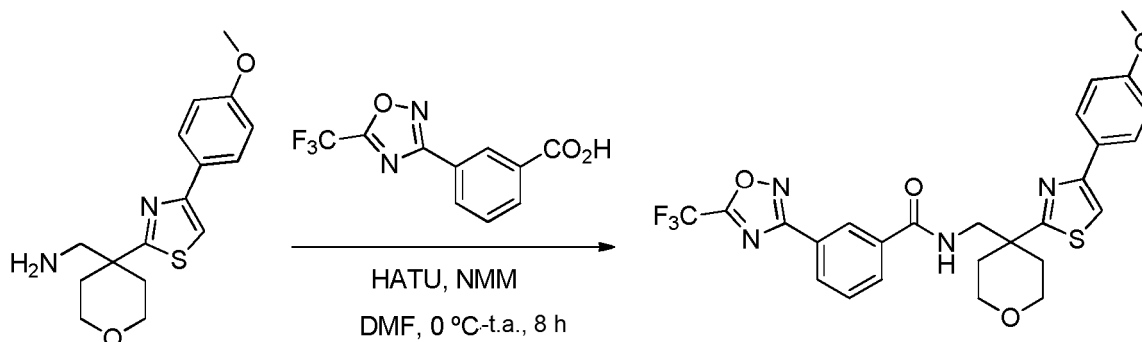
**4-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (1,6 g, rendimiento del 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,96-3,87 (dd, *J* = 11,3 Hz, 2,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,41-2,31 (m, 4H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 300,09; encontrado: 301,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**(4-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (200 mg, rendimiento del 40 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1 H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,93-3,88 (m, 5H), 3,68-3,59 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 304,12; encontrado: 305,2 (M+H)<sup>+</sup>.

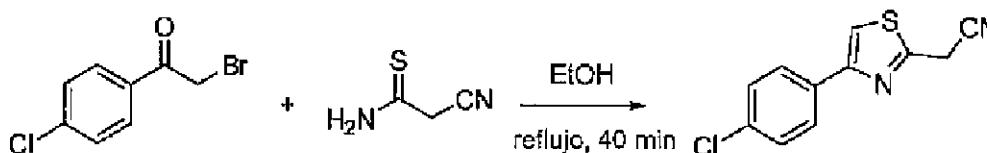
5 ***N*-(4-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (80 mg, rendimiento del 38 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (t, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,25 (d, *J* = 14 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 544,14; encontrado: 545,2 (M+H)<sup>+</sup>.

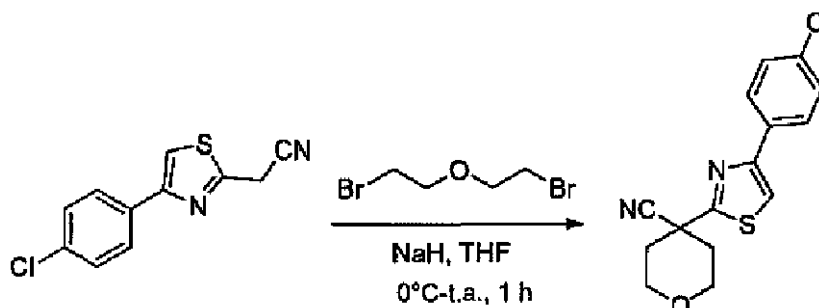
**Ejemplo 14**

15 **2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo**

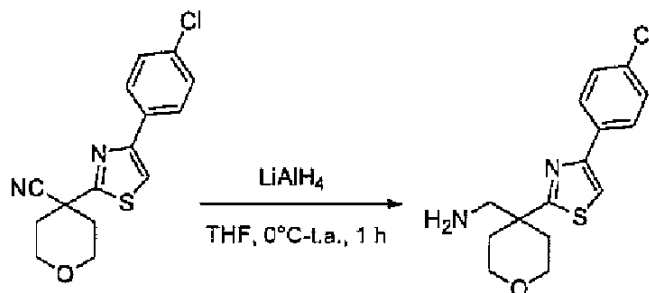


Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona y 2-cianotioacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (1,51 g, rendimiento del 75 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S: 234,00; encontrado: 235,0 (M+H)<sup>+</sup>.

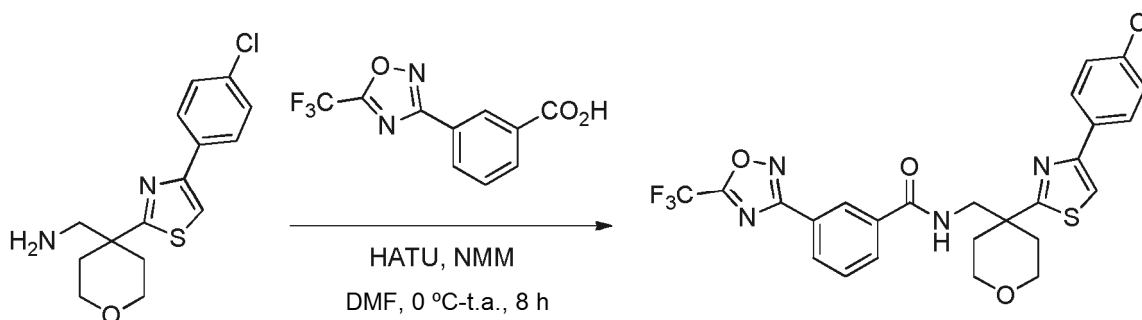
20 **4-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo**



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (1,15 g, rendimiento del 86 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (s, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,14-4,07 (dt, *J* = 12,3 Hz, 3,4 Hz, 2H), 3,95-3,86 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>OS: 304,04; encontrado: 305,0 (M+H)<sup>+</sup>.

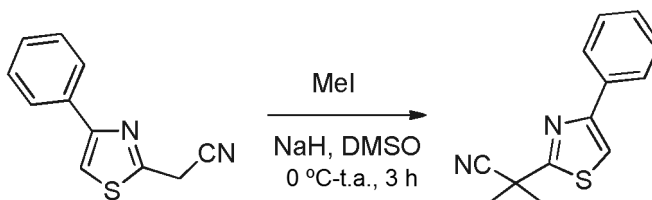
**(4-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

5 Este compuesto se sintetizó 4-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (250 mg, rendimiento del 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,13 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 308,08; encontrado: 309,2 (M+H)<sup>+</sup>.

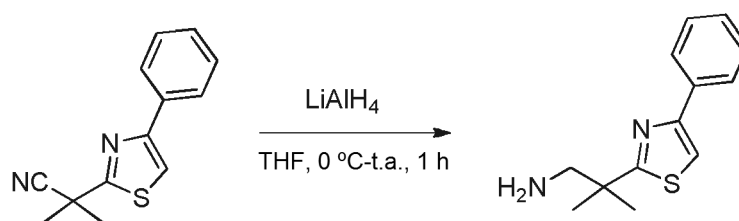
**N-((4-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

10 Este compuesto se sintetizó 4-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (75 mg, rendimiento del 42 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 548,09; encontrado: 549,0 (M+H)<sup>+</sup>.

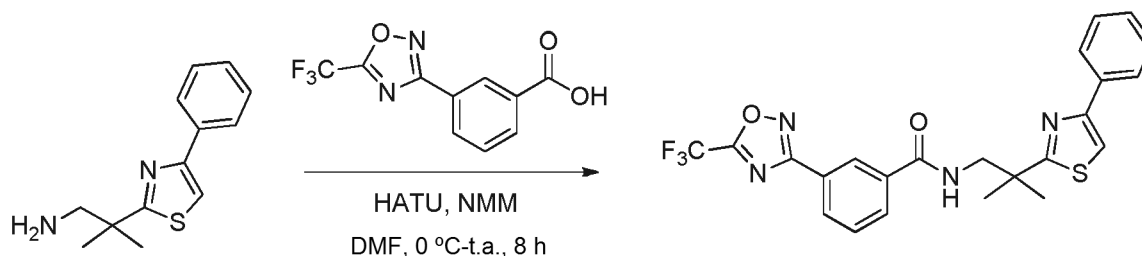
15

**Ejemplo 15****2-Metil-2-(4-feniltiazol-2-il)propanonitrilo**

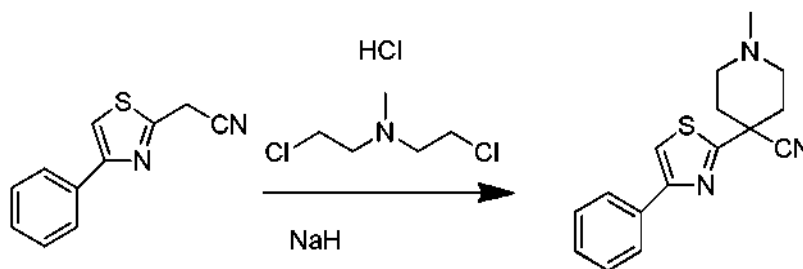
20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 usando yodometano (250 mg, en bruto). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94-7,91 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 1,93 (s, 6H).

**2-Metil-2-(4-feniltiazol-2-il)propan-1-amina**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(4-feniltiazol-2-il)propanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (100 mg, rendimiento del 45 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,95-7,93 (m, 3H), 7,44-7,40 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,33-7,31 (m, 1 H), 2,81 (s, 2H), 1,35 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ : 232,10; encontrado: 233,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

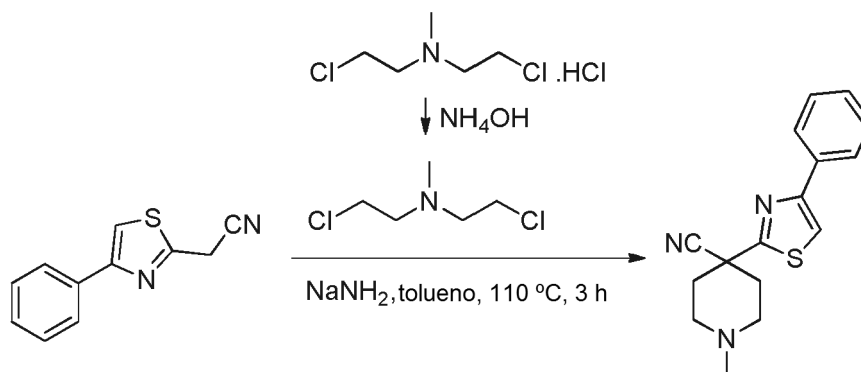
**N-(2-Metil-2-(4-feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(4-feniltiazol-2-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (75 mg, rendimiento del 38 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,52 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,27 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,69 (s, 1 H), 7,67-7,63 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1 H), 3,79 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 1,58 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 472,12; encontrado: 473,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

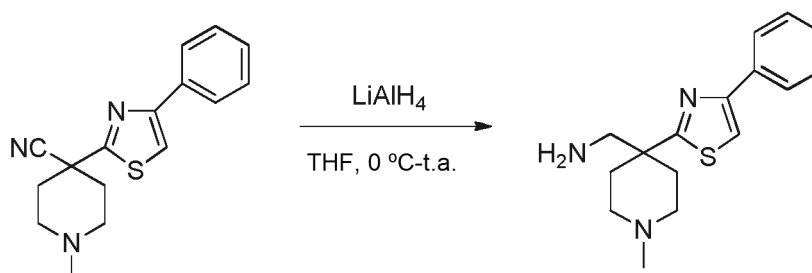
**Ejemplo 16****15 1-Metil-4-(4-feniltiazol-2-il)piperidin-4-carbonitrilo**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 usando clorhidrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina y se calentó la mezcla de reacción a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  durante una noche (200 mg, rendimiento del 40 %). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ : 283,11; encontrado: 284,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

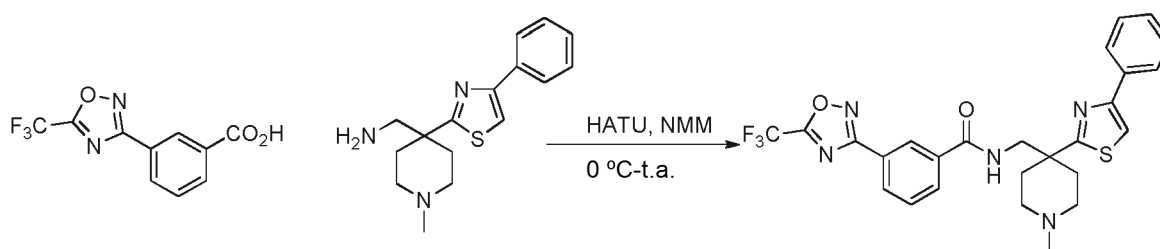
20

**Etapa 1b: Síntesis alternativa de 1-metil-4-(4-feniltiazol-2-il)piperidin-4-carbonitrilo**

Se suspendió amida sódica (878 mg, 22,4 mmol) en tolueno (15 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta suspensión se le añadió gota a gota una solución de (4-fenil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (1,5 g, 7,4 mmol) en tolueno (10 ml) mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. De manera separa el clorhidrato de bis-(2-cloroetil)metilamina (1,45 g, 7,4 mmol) se recogió en agua (8 ml), se enfrió a 0 °C y se basificó con una solución de amoníaco acuoso (ajustado el pH de la solución a ~8). La fase oleosa a partir de la fase acuosa y el producto orgánico se extrajo con tolueno. La fase de tolueno se secó sobre microgránulos de hidróxido sódico. La solución de tolueno seco de bis-(2-cloroetil)metilamina se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se calentó adicionalmente a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-metil-4-(4-feniltiazol-2-il)piperidin-4-carbonitrilo (350 mg, rendimiento del 17 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1 H), 7,99 - 7,97 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 1 H), 2,92 - 2,90 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 7H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S: 283,11; encontrado: 284,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**(1-Metil-4-(4-feniltiazol-2-il)piperidin-4-il)metanamina**

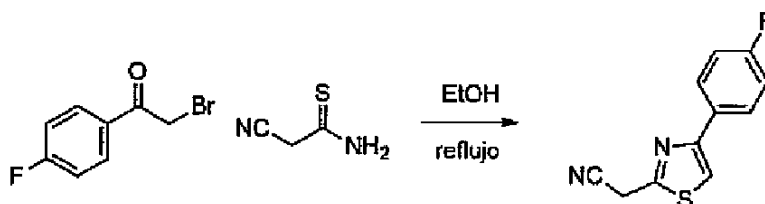
Este compuesto se sintetizó a partir de 1-metil-4-(4-feniltiazol-2-il)piperidin-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (200 mg, en bruto). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S: 287,15; encontrado: 288,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((1-Metil-4-(4-feniltiazol-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

Este compuesto se sintetizó a partir de (1-metil-4-(4-feniltiazol-2-il)piperidin-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (9 mg, rendimiento del 23 %): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,48 (s, 1 H), 7,34-7,25 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 527,16; encontrado: 528,1 (M+H)<sup>+</sup>.

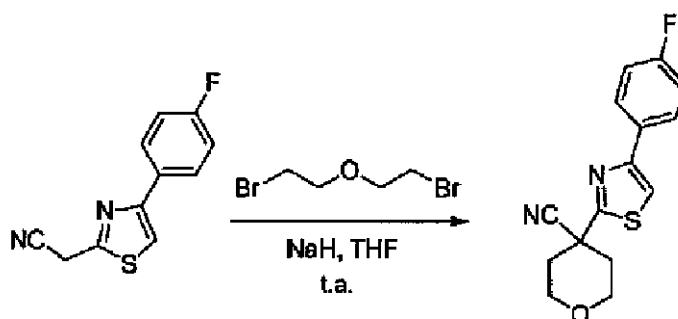
## Ejemplo 17

## 2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo



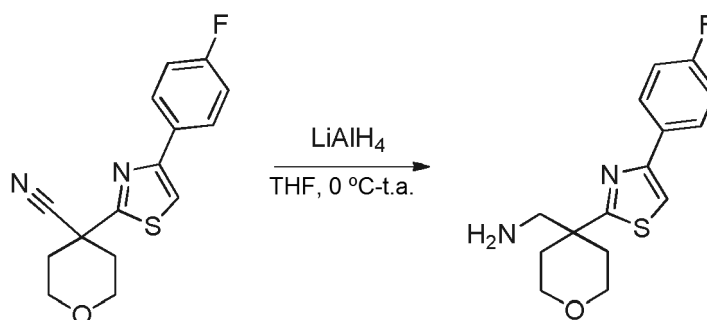
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanon y 2-cianotioacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (3,2 g, rendimiento del 72 %). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{11}H_7FN_2S$ : 218,03; encontrado: 219,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## 4-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

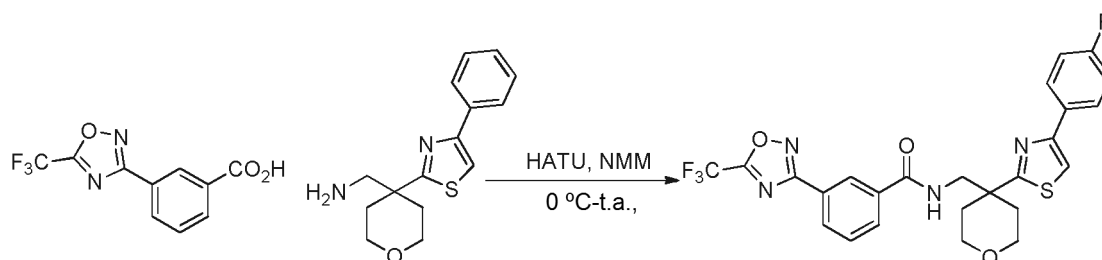


10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (3,0 g, rendimiento del 66 %). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{15}H_{13}FN_2OS$ : 288,07; encontrado: 289,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## (4-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina



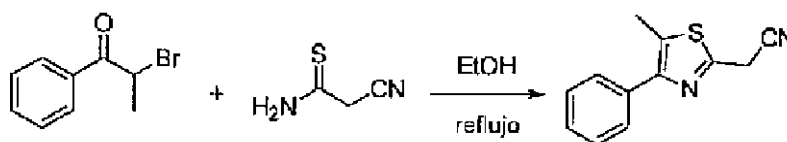
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (600 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{15}H_{17}FN_2OS$ : 292,10; encontrado: 293,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((4-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (11 mg, rendimiento del 27 %): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (t, J = 7,7 Hz, 2H) 3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 532,12; encontrado: 533,2 (M+H)<sup>+</sup>.

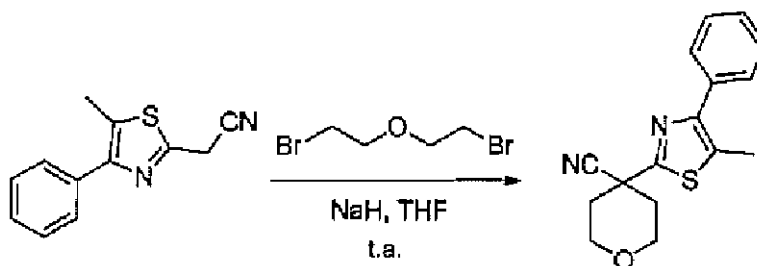
**Ejemplo 18**

- 10 **2-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo**

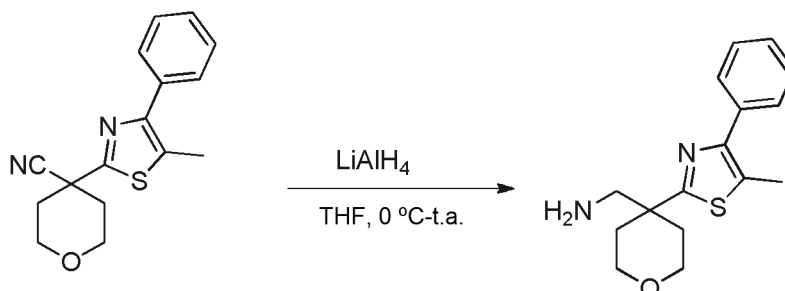


Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona y 2-cianotioacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (1,7 g, rendimiento del 56 %). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S: 214,06; encontrado: 215,0 (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 **4-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

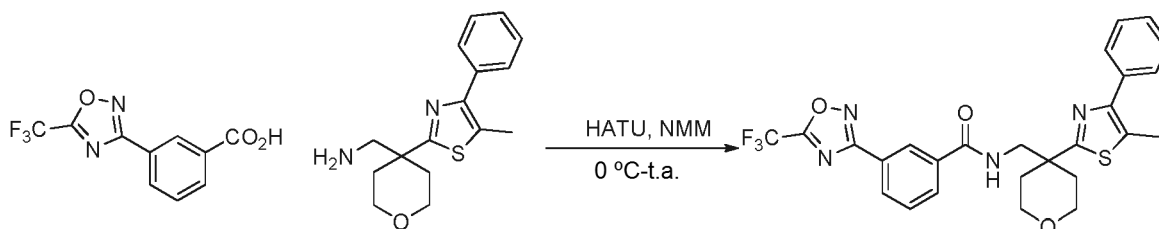


Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (3,0 g, rendimiento del 66 %). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS: 284,10; encontrado: 258,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**(4-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (600 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{16}H_{20}N_2OS$ : 288,13; encontrado: 289,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((4-(5-Metil-4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



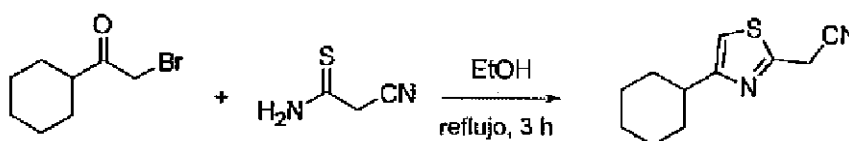
5

Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (55 mg, rendimiento del 89 %): 1 H RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 6,2 Hz, 1,1, 1H), 7,98 (dt, J = 7,9 Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,39-7,29 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,85 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,95 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{26}H_{23}F_3N_4O_3S$ : 528,14; encontrado: 529,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 19**

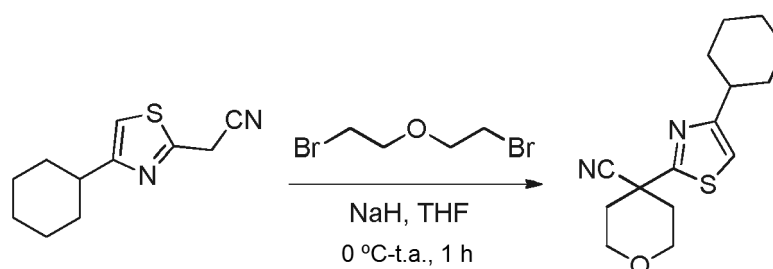
**2-(4-Ciclohexiltiazol-2-il)acetonitrilo**



15

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-ciclohexiletanona y 2-cianotioacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (0,4 g, rendimiento del 80 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,88 (s, 1 H), 4,11 (s, 2H), 2,74 (m, 1 H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,44-1,31 (m, 4H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{11}H_{14}N_2S$ : 206,09; encontrado: 207,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**4-(4-Ciclohexiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo**

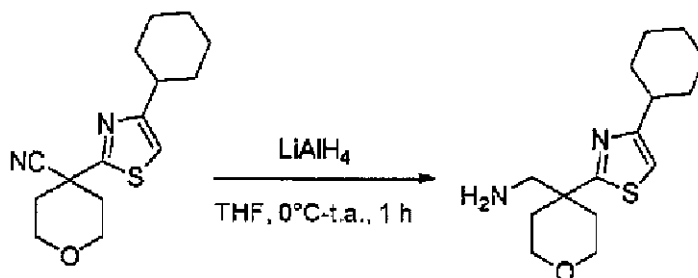


20

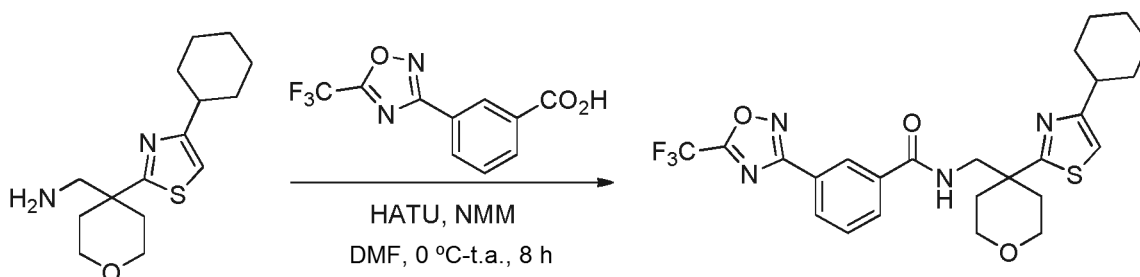
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-ciclohexiltiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (0,3 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,87 (s, 1 H), 4,07-4,03 (dt, J = 12,2 Hz, 3,3 Hz, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 2,77 (m, 1 H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,08-2,06 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,43-1,33 (m, 4H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{15}H_{20}N_2OS$ : 276,13; encontrado: 277,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

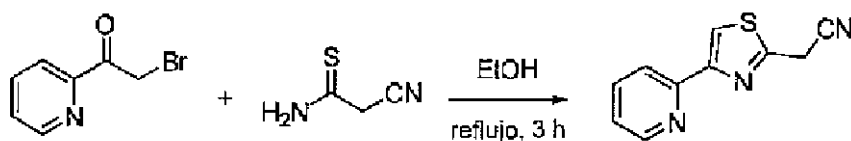


**(4-(4-Ciclohexiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

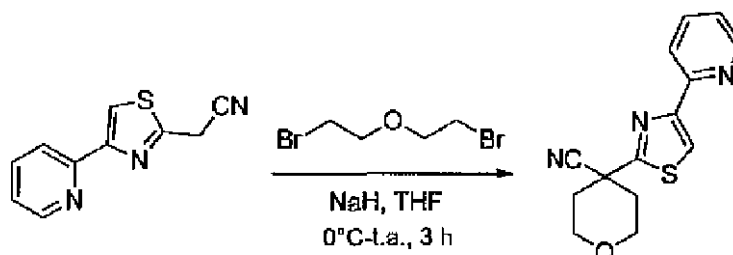
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-ciclohexiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (120 mg, rendimiento del 40 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,14 (s, 1 H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 4H), 2,69 (m, 1 H), 2,03 (m, 4H), 1,83-1,67 (m, 6H), 1,43 (m, 4H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS: 280,16; encontrado: 281,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((4-(4-Ciclohexiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-ciclohexiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (70 mg, rendimiento del 32 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,50 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,29 (dt, J = 7,8 Hz, 1,4 Hz, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 3,90-3,86 (dt, J = 11,8 Hz, 3,9 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 2,69 (m, 1 H), 2,35 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,04-1,96 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,39 (m, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 520,18; encontrado: 521,2 (M+H)<sup>+</sup>.

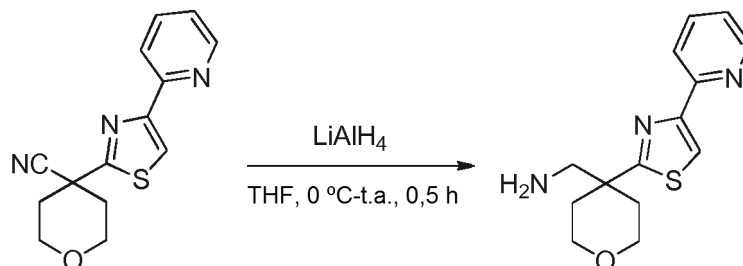
**15 Ejemplo 20****2-(4-(Piridin-2-il)tiazol-2-il)acetonitrilo**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-(piridin-2-il)etanon y 2-cianotioacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (0,37 g, rendimiento del 73 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,15 (m, 2H), 7,84 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 4,21 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S: 201,04; encontrado: 202,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**4-(4-(Piridin-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

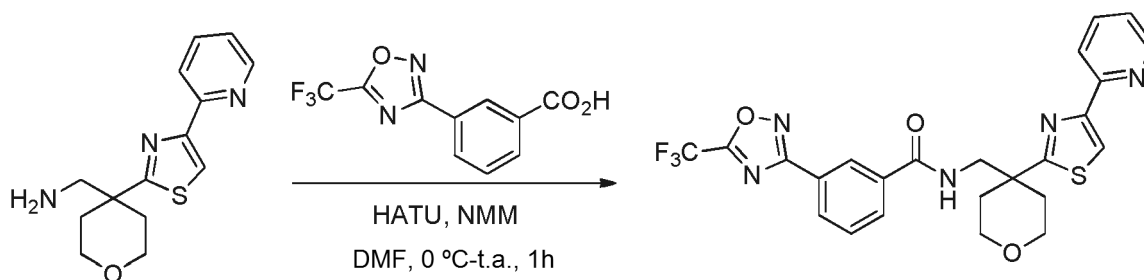
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (0,37 g, rendimiento del 74 %): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,83 (td, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 4H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS: 271,08; encontrado: 272,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **(4-(4-(Piridin-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**



Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (150 mg, en bruto), y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS: 275,11; encontrado: 276,2 (M+H)<sup>+</sup>.

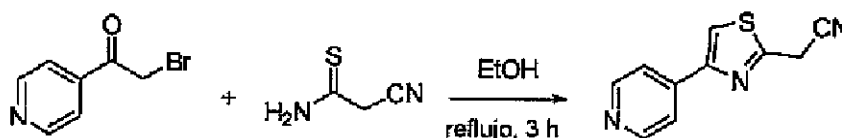
10 **N-(4-(4-(Piridin-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



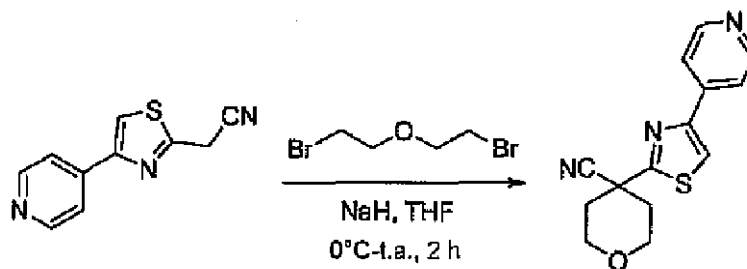
Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (35 mg, rendimiento del 13 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (m, 1 H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,79 (td, J = 7,7 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 3,97-3,93 (dt, J = 11,8 Hz, 3,8 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,12-2,08 (ddd, J = 14,1 Hz, 10,5 Hz, 4,3 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 515,12; encontrado: 516,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21**

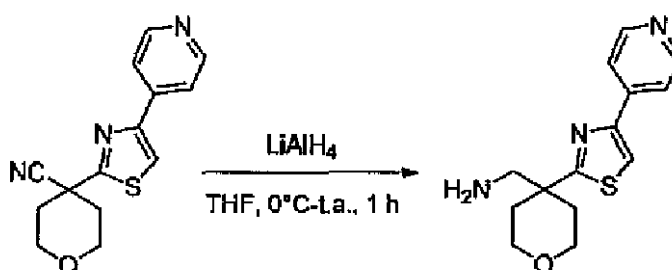
**2-(4-(Piridin-4-il)tiazol-2-il)acetonitrilo**



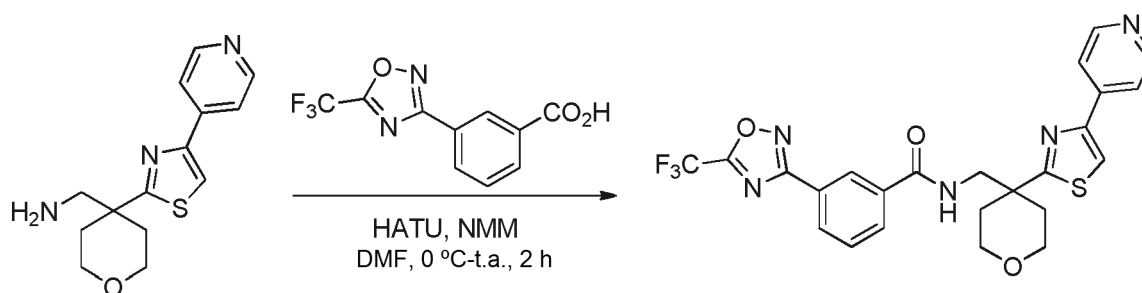
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-(piridin-4-il)etanon y 2-cianotioacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (0,23 g, rendimiento del 46 %): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ 8,59 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 4,44 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS: 201,01; encontrado: 202,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**4-(4-(Piridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (0,18 g, rendimiento del 58 %): RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  8,60 (m, 2H), 8,29 (s, 1 H), 7,99 (m, 2H), 4,10-4,04 (dt,  $J$  = 12,2 Hz, 3,1 Hz, 2H), 3,88-3,79 (m, 2H), 2,37-2,33 (m, 4H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ : 271,08; encontrado: 272,2 (M+H) $^+$ .

**(4-(4-(Piridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (90 mg, en bruto), y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,63 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ : 275,11; encontrado: 276,2 (M+H) $^+$ .

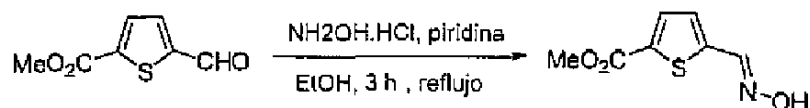
**N-((4-(4-(Piridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (60 mg, rendimiento del 38 %): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,82 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 1 H), 8,57 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 8,45 (s, 1 H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 7,87 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 7,70 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 3,87-3,84 (dt,  $J$  = 12,1 Hz, 3,4 Hz, 2H), 3,59-3,58 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,28-2,24 (d,  $J$  = 13,4 Hz, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : 515,12; encontrado: 516,0 (M+H) $^+$ .

20

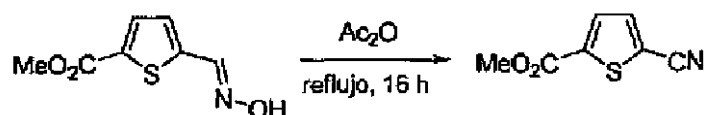
## Ejemplo 22

## 5-((Hidroxiimino)metil)tiofeno-2-carboxilato de metilo



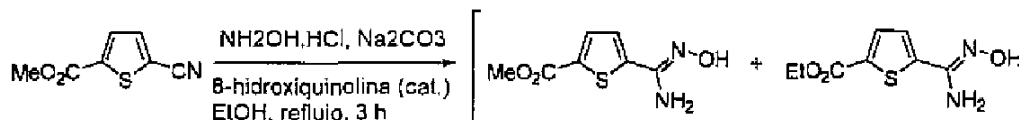
Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (420 mg, 6,1 mmol) y piridina (0,5 ml) a una solución de 5-formiltiofeno-2-carboxilato de metilo (690 mg, 4,1 mmol) en EtOH (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para conseguir el producto 5-((hidroxiimino)metil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (440 mg, rendimiento del 60 %), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,5 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S: 185,01; encontrado: 186,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5-Cianotiofeno-2-carboxilato de metilo



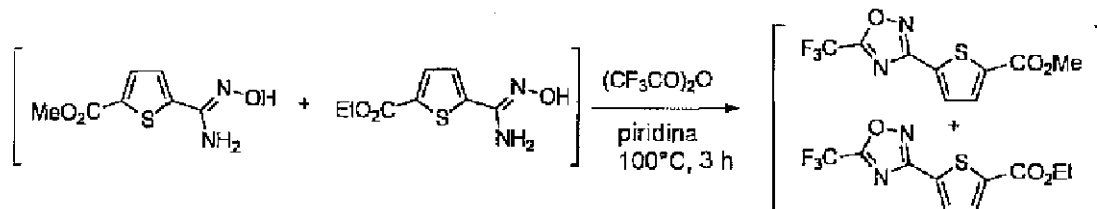
Una solución de 5-((hidroxiimino)metil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (440 mg, 2,4 mmol) en anhídrido acético (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaOH, agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para producir 5-cianotiofeno-2-carboxilato de metilo (éster metílico del ácido 5-ciano-tiofeno-2-carboxílico) (400 mg, rendimiento del 90 %) que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3H).

## 5-(N'-hidroxicarbamididoil)tiofeno-2-carboxilato de metilo y etilo

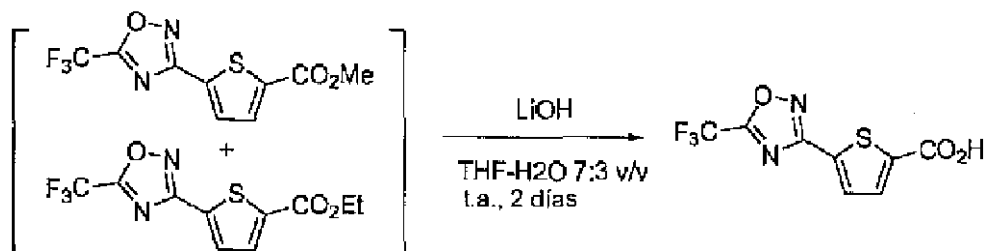


Esta mezcla de compuestos se sintetizó a partir de 5-cianotiofeno-2-carboxilato de metilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 y se aisló en forma de una mezcla de ésteres de metilo y etilo (relación 2:3) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 200,03; encontrado: 201,2 (M+H)<sup>+</sup>. (metil éster); Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 214,04; encontrado: 215,0 (M+H)<sup>+</sup>. (etil éster)

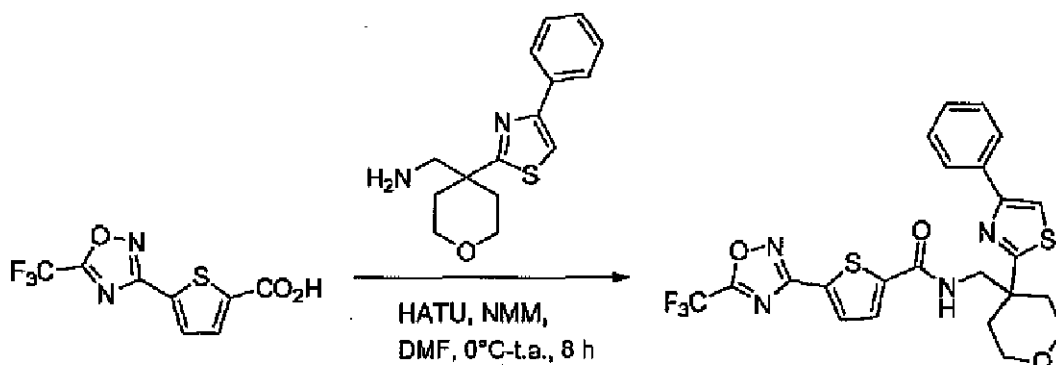
## 5-(5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo y etilo



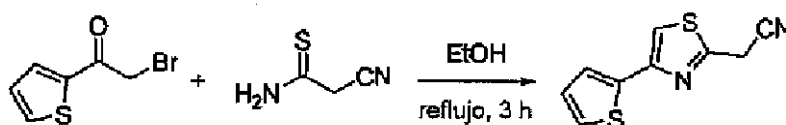
Esta mezcla de compuestos se sintetizó a partir de una mezcla de 5-(N'-hidroxicarbamididoil)tiofeno-2-carboxilato de metilo y etilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 y se aisló en forma de una mezcla de ésteres de metilo y etilo (relación 2:3) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 278,00; encontrado: 278,0 (M)<sup>-</sup>. (metil éster); Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 292,01; encontrado: 292,0 (M)<sup>-</sup>. (etil éster)

**Ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiofeno-2-carboxílico**

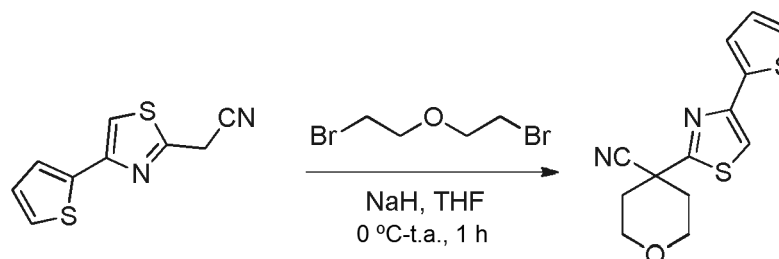
Se añadió LiOH (37 mg) a una solución de una mezcla de compuestos 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo y etilo (300 mg) en THF: H<sub>2</sub>O (10 ml, 7:3 v/v) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH ~4, se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron a presión reducida para producir ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiofeno-2-carboxílico (60 mg), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,78 (s a, 1 H), 8,01-7,94 (m, 1 H), 7,84-7,79 (dd, J = 18,2 Hz, 3,8 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 263,98; encontrado: 263,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**10 N-((4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiofeno-2-carboxamida**

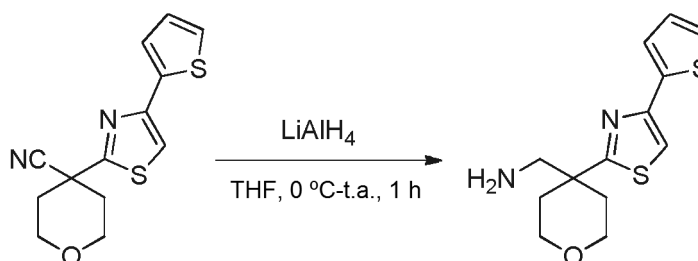
Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiofeno-2-carboxílico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (25 mg, rendimiento del 22 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,78 (m, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,62 (s a, 1 H), 7,53-7,48 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 1 H), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,86 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,78-3,73 (ddd, J = 11,6 Hz, 7,5 Hz, 3,5 Hz, 2H), 2,33-2,27 (ddd, J = 13,6 Hz, 7,0 Hz, 3,5 Hz, 2H), 2,06-1,99 (ddd, J = 13,8 Hz, 7,3 Hz, 3,3 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 520,09; encontrado: 521,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23****20 2-(4-(Tiofen-2-il)tiazol-2-il)acetonitrilo**

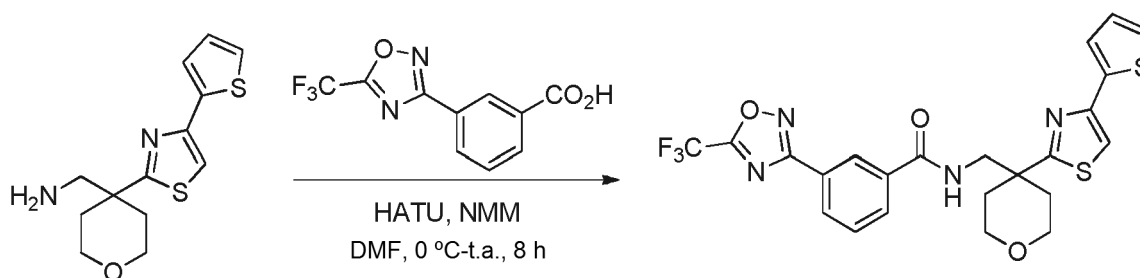
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-(tiofen-2-il)etanona y 2-cianotioacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (0,25 g, rendimiento del 49 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 206,00; encontrado: 207,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**4-(4-(Tiofen-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)acetoniitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (0,2 g, rendimiento del 60 %): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,47 (dd, *J* = 3,6 Hz, 1,2 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 5,2 Hz, 1,2 Hz, 1 H), 7,09-7,07 (dd, *J* = 5,0 Hz, 3,5 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,94-3,85 (td, *J* = 11,8 Hz, 2,5 Hz, 2H), 2,46-2,33 (m, 4H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: 276,04; encontrado: 277,0 (M+H)<sup>+</sup>.

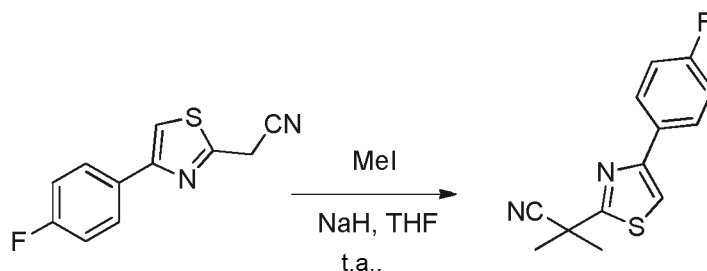
**(4-(4-(Tiofen-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (80 mg, rendimiento del 40 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 280,07; encontrado: 281,2 (M+H)<sup>+</sup>.

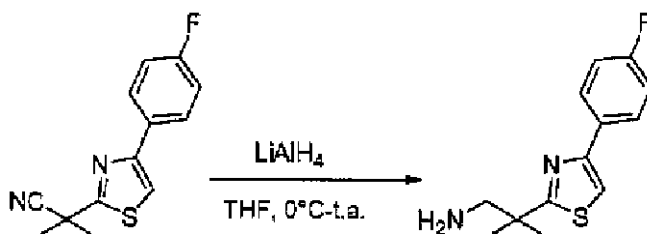
**N-((4-(4-(Tiofen-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (70 mg, rendimiento del 46<sup>0</sup> %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,26 (m, 1 H), 8,00 (dt, *J* = 7,8 Hz, 1,4 Hz, 1 H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 3,8 Hz, 1,0 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 5,0 Hz, 1,0 Hz, 1 H), 7,01 (dd, *J* = 5,0 Hz, 3,8 Hz, 1 H), 3,95-3,92 (dt, *J* = 11,9 Hz, 4,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 2,42-2,38 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 2,08-2,02 (ddd, *J* = 14,3 Hz, 10,4 Hz, 4,4 Hz, 2H), EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 520,09; encontrado: 521,0 (M+H)<sup>+</sup>.

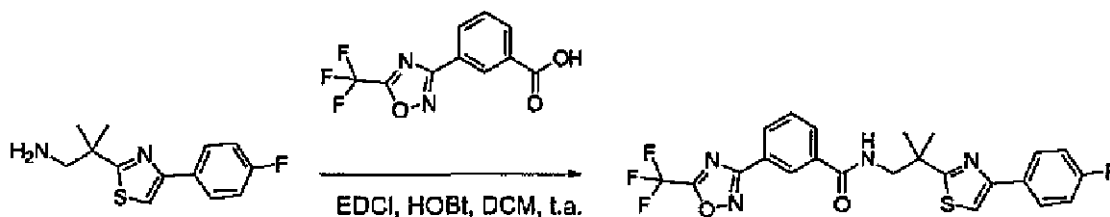
20

**Ejemplo 24****2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanonitrilo**

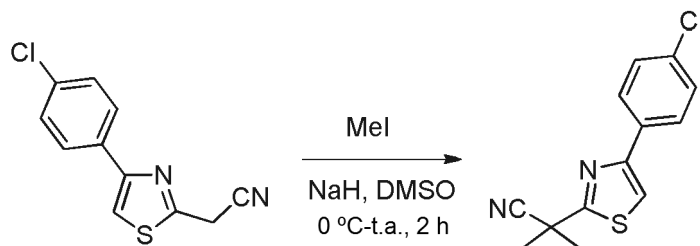
- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 y se usó directamente sin ninguna purificación en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (2H, m), 7,39 (1 H, s), 7,10 (2H, m), 1,90 (6H, s). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>S: 246,06; encontrado: 247,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina**

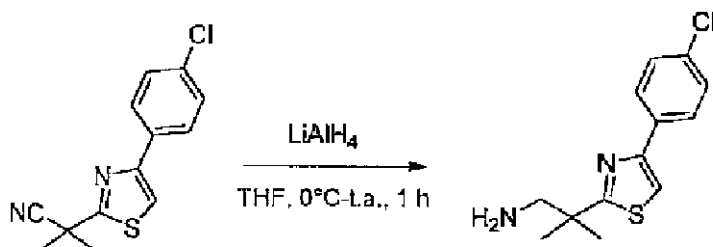
- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (29 mg, rendimiento del 6 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 - 7,94 (2H, m), 7,92 (1 h, s), 7,26-7,22 (2H, m), 2,77 (2H, s), 1,33 (6H, s); EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>S: 250,09; encontrado: 251,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 6: N-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

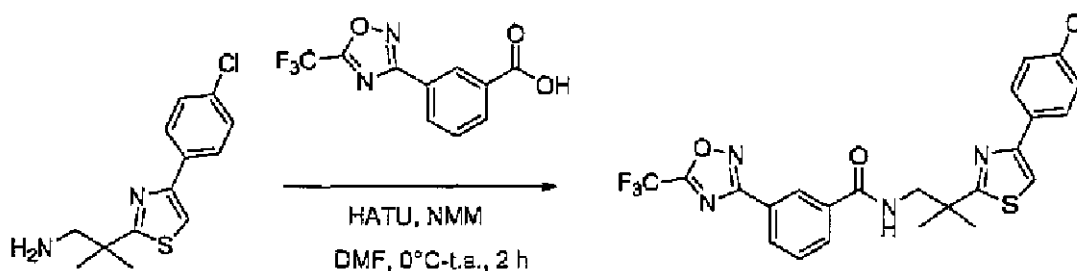
- 15 2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina (140 mg, 0,56 mmol), ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (144,37 mg, 0,56 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCl) (214,42 mg, 1,12 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (120,91 mg, 0,89 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente. Después se introdujo diisopropiletilamina (DIEA) (0,39 ml, 2,24 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (60 ml) y se lavó con agua (1 X 20 ml) y salmuera (1 X 20 ml). La fase orgánica después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó después en Combiflash ISCO (Acetato de etilo al 0-30 % : Hexanos) para dar el producto deseado (164 mg, rendimiento del 60 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (1 H, t), 8,22 (1H, dt), 8,12 (1H, t), 8,03 (1H, dt), 7,85-7,81 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,05-7,00 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 4 Hz), 1,55 (6H, s); EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 490,11; encontrado: 491,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25

**Ejemplo 25****2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanonitrilo**

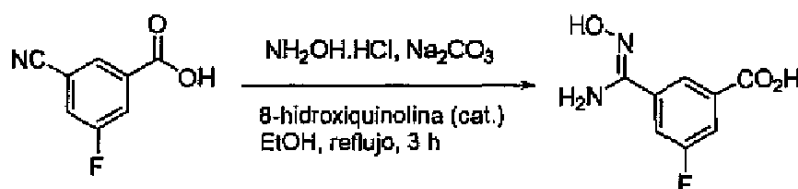
- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (470 mg, rendimiento del 94 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86-7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (s, 1 H), 7,41-7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,92 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>S: 262,03; encontrado: 263,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina**

- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (120 mg, rendimiento del 47 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,98 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,7 Hz, 2H), 7,51-7,48 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,37 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>S: 266,06; encontrado: 267,2 (M+H)<sup>+</sup>.

***N*-(2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

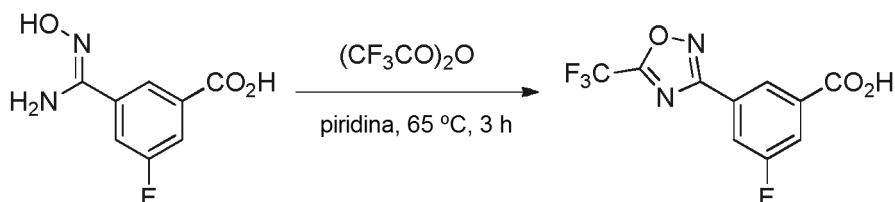
- 15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (80 mg, rendimiento del 35 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (m, 1 H), 8,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,10 -8,04 (m, 2H), 7,82-7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), -7,62-7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 506,08; encontrado: 507,0 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20

**Ejemplo 26****Ácido 3-fluoro-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoico**



Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 3-ciano-5-fluorobenzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (442 mg, rendimiento del 37 %) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_8H_7FN_2O_3$ : 198,04; encontrado: 199,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

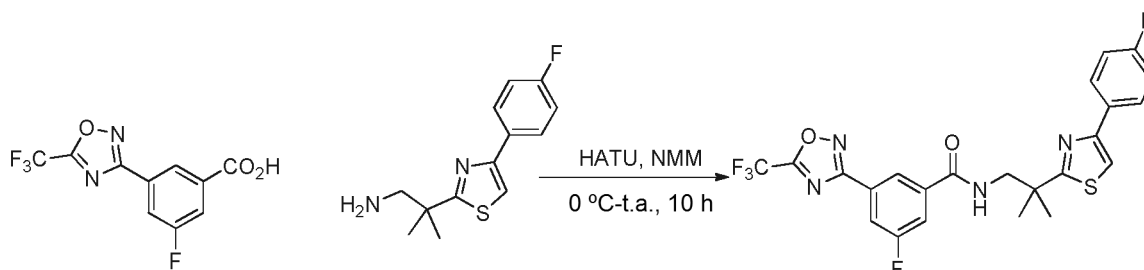
#### Ácido 3-fluoro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



5

Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 3-fluoro-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoyl)benzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (351 mg, rendimiento del 51 %) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{10}H_4F_4N_2O_2$ : 276,02; encontrado: 277,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 3-Fluoro-*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



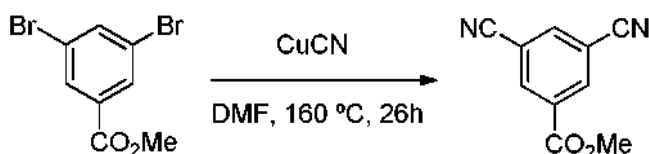
10

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-fluoro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (23 mg, rendimiento del 32 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s a, 1 H), 8,23 (t a, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,94 (d a, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,86-7,75 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 1,55, (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2S$ : 508,10; encontrado: 509,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

15

#### Ejemplo 27

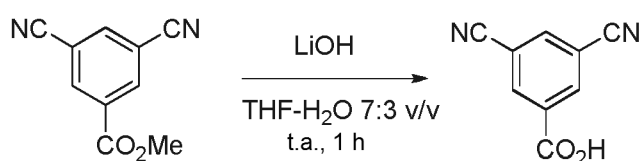
##### 3,5-Dicianobenzoato de metilo



20

Se disolvió 3,5-dibromometilbenzoato (1 g, 3,4 mmol) en DMF seca (35 ml) y se añadió cianuro de cobre (1,2 g, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C en una atmósfera de argón durante 26 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El disolvente se evaporó a presión reducida para conseguir el 3,5-dicianobenzoato de metilo en bruto (400 mg, en bruto, confirmado mediante CG-EM), que se llevó a cabo sin purificación adicional.

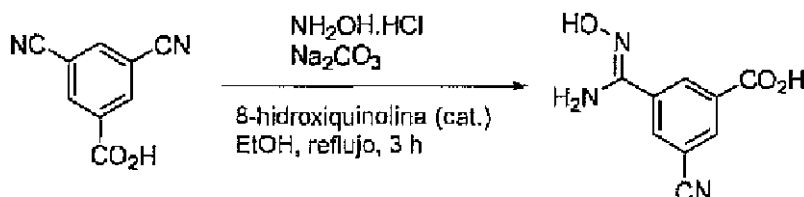
##### Ácido 3,5-dicianobenzoico



25

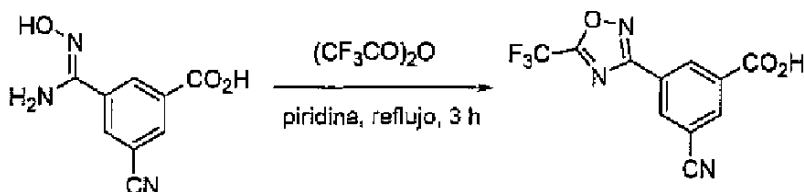
Se disolvió 3,5-dicianobenzoato de metilo (400 mg, 2,1 mmol) en THF-H<sub>2</sub>O (7:3 v/v, 30 ml), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió LiOH (51 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. THF se retiró a presión reducida y la fase acuosa se lavó con EtOAc, se acidificó a pH ~ 2-3 usando HCl 1,5 N, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente MeOH al 20 % en CHCl<sub>3</sub>) para conseguir el producto puro ácido 3,5-dicianobenzoico (100 mg, rendimiento del 28 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (s, 1 H), 8,50 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 172,03; encontrado: 171,2 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ácido 3-ciano-5-(*H*-hidroxicarbamimidoil)benzoico



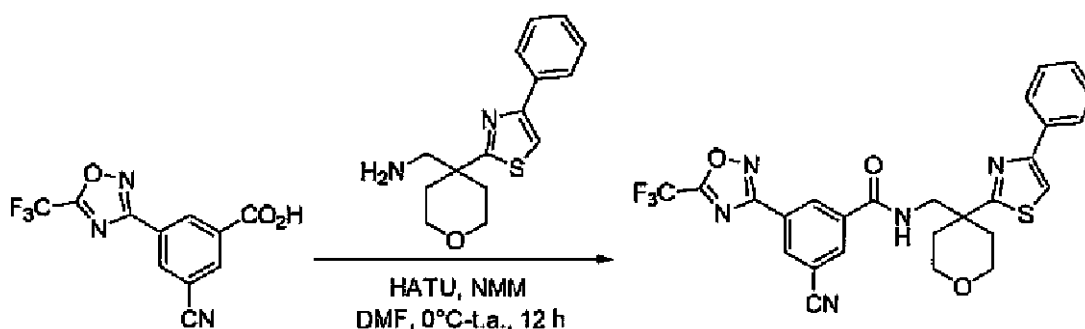
Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 3,5-dicianobenzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (120 g, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 205,05; encontrado: 204,0 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ácido 3-ciano-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

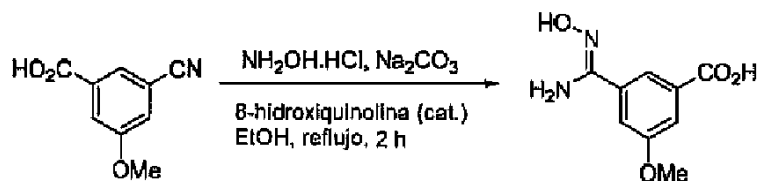


Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 3-ciano-5-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (45 mg, rendimiento del 27 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (s, 1 H), 8,39 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 283,02; encontrado: 282,0 (M-H)<sup>-</sup>.

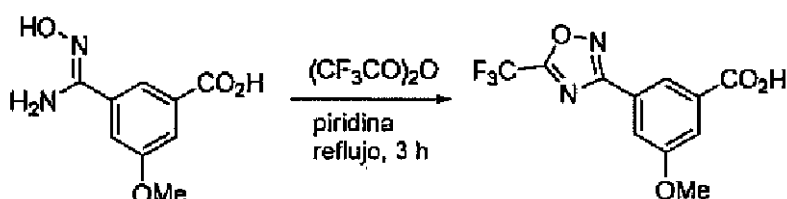
#### 3-Ciano-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



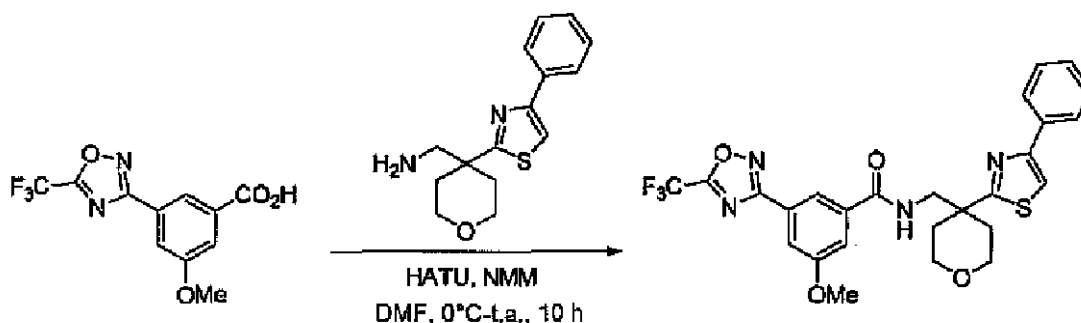
Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-ciano-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (25 mg, rendimiento del 30 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (t, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,52 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,25 (t, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,81 (s, 1 H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1 H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,62-3,58 (td, *J* = 11,4 Hz, 2,1 Hz, 2H), 2,48-2,44 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,11-2,04 (ddd, *J* = 14,3 Hz, 10,5 Hz, 4,3 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 539,12; encontrado: 540,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 28****Ácido 3-(*N'*-hidroxicarbamimidóil)-5-metoxibenzoico**

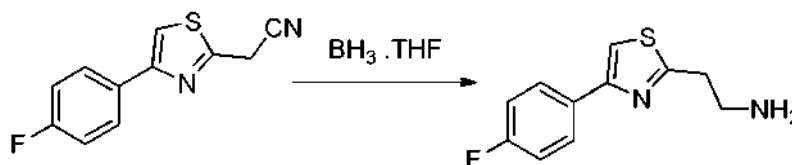
5 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 3-ciano-5-metoxibenzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (500 mg, rendimiento del 84 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,27 (s a, 1H), 9,07 (s a, 2H), 7,83 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 3,89 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 210,06; encontrado: 211,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ácido 3-metoxi-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico**

10 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 3-(*N'*-hidroxicarbamimidóil)-5-metoxibenzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (170 mg, rendimiento del 40 %), y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (t, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 2,6 Hz, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 2,6 Hz, 1,5 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 288,04; encontrado: 287,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**3-Metoxi-*N*-(4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

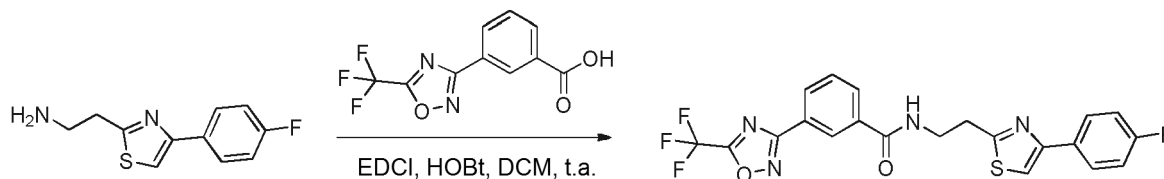
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-metoxi-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (70 mg, rendimiento del 46 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (t, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,63 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,23 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 544,14; encontrado: 545,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29****2-(4-(4-Fluorofenil)thiazol-2-il)etanamina**

25 Se disolvió 2-(4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il)acetónitrilo (400 mg, 1,83 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución del complejo borano tetrahydrofurano (1 M en tetrahydrofurano, 9,16 ml, 9,16 mmol)

y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con metanol (5 equiv., 0,4 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió HCl 2 N se añadió hasta que la mezcla de reacción se confirmó ácida mediante un papel de pH. Después, la mezcla de reacción se calentó a refluxo a 65 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se trituró con éter (2 X 20 ml) y diclorometano (2 X 20 ml). El sólido restante se disolvió en agua (50 ml) y se basificó a pH ~ 11 con microgránulos de NaOH. Después, la mezcla acuosa se extrajo con éter (2 X 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se usó directamente sin ninguna purificación en la siguiente etapa (100 mg, rendimiento del 25 %). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>S: 222,06; encontrado: 223,1 (M+H)<sup>+</sup>.

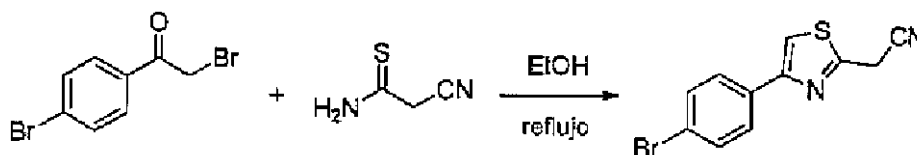
10 **N-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 26 etapa 6 (180 mg, rendimiento del 86 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (1 H, t), 8,22 (1 H, dt), 8,04 (1 H, dt), 7,85-7,81 (2H, m), 7,64 (1 H, m), 7,59 (1 H, t), 7,31 (1 H, s), 7,06-7,02 (2H, m), 3,97 (2H, c), 3,35 (2H, t); EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 462,08; encontrado: 463,1 (M+H)<sup>+</sup>.

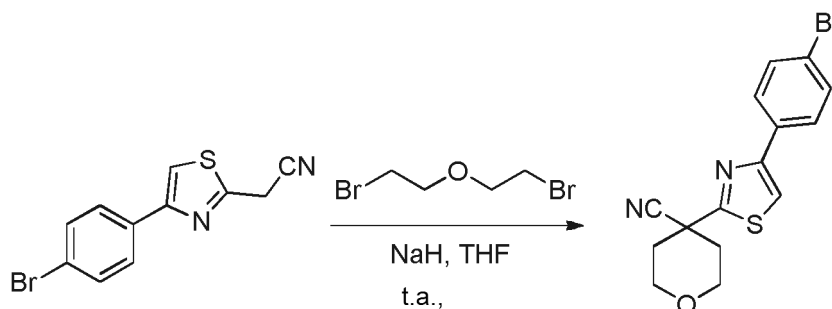
**Ejemplo 30**

**2-(4-(4-Bromofenil)tiazol-2-il)acetoniitrilo**

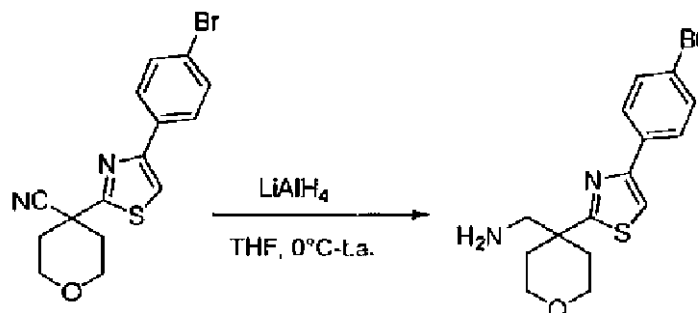


20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona y 2-cianotioacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (2,4 g, rendimiento del 48 %), y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>S: 277,95; encontrado: 279,0 (M+H)<sup>+</sup>.

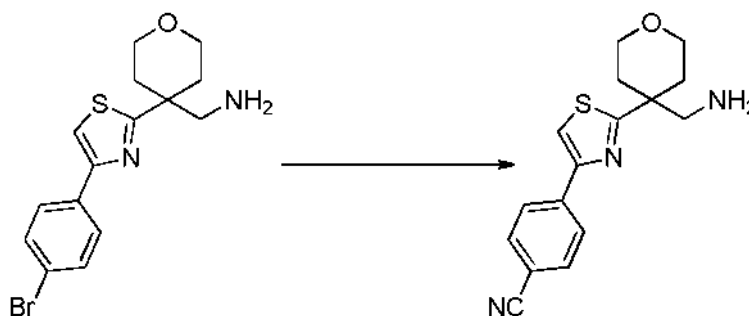
**4-(4-(4-Bromofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**



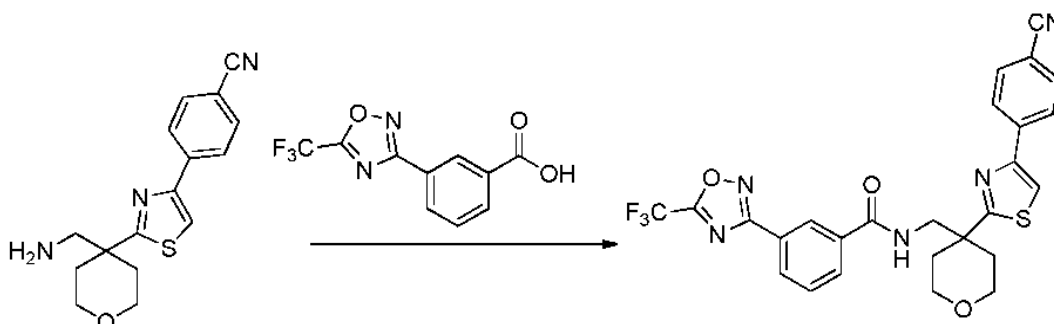
25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)acetoniitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (1,9 g, rendimiento del 80 %). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>OS: 347,99; encontrado: 349,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**(4-(4-(4-Bromofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

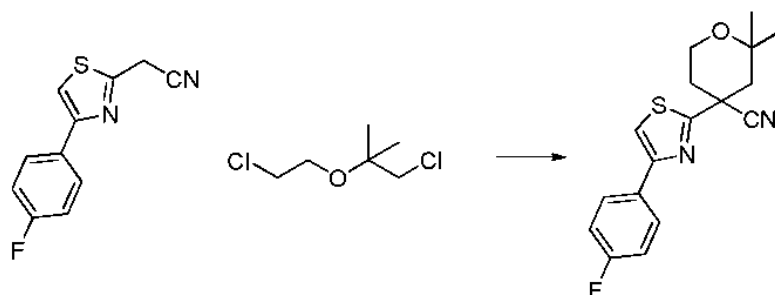
Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (1,7 g), y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>OS: 352,02; encontrado: 353,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**4-(2-(4-(Aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)benzonitrilo**

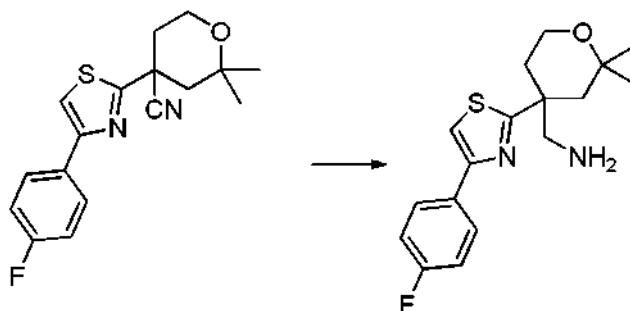
(4-(4-(4-Bromofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (200 mg, 0,56 mmol), cianuro de cinc (53 mg, 0,45 mmol) y DMF (2 ml) se colocaron en un tubo de microondas y se desgasificaron. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (41 mg, 0,05 mmol). La reacción se sometió a microondas a 200 °C durante intervalos de 10 min hasta que se completó. La reacción se interrumpió con hidróxido de amonio/agua (1:4) y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El material en bruto se purificó usando cromatografía de sílice con un lavado con acetato de etilo seguido de metanol al 10 % en diclorometano con trietilamina al 1 % para producir 4-(2-(4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)benzonitrilo (20 mg, rendimiento del 10 %). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS: 299,11; encontrado: 300,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((4-(4-(4-Cianofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

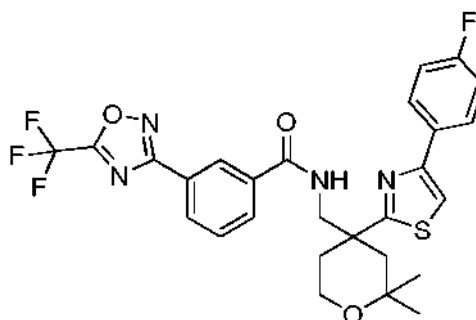
Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-(4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)benzonitrilo y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (3 mg, *rendimiento del* 7 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,94 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,69-7,53(m, 3H)) 3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,08 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 539,12; encontrado: 540,1 (M+H).

**Ejemplo 31****4-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

5 2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)acetoniitrilo (325 mg, 1,5 mmol), carbonato potásico (617 mg, 4,47 mmol) y  
 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)-2-metilpropano (254 mg, 1,5 mmol) en DMF (5 ml) se sometieron a microondas a 160 °C  
 durante 5 min, después 20 min. Se hizo una segunda adición de carbonato potásico y  
 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)-2-metilpropano y después se sometió a microondas de nuevo durante 30 min dos veces. La  
 reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se purificó  
 10 sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-30 %/hexanos para proporcionar  
 4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (228 mg, rendimiento del 48 %). EM (ESI)  
 m/z: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>OS: 316,10; encontrado: 317,1 (M+H)<sup>+</sup>.

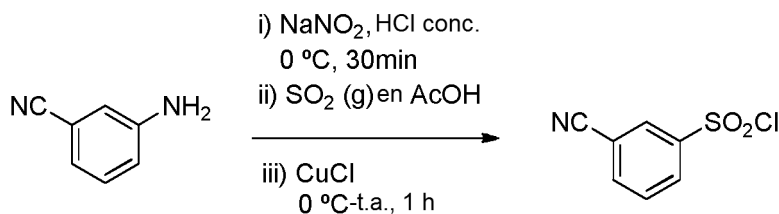
**(4-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4- carbonitrilo como  
 se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (100 mg), y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado  
 para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>OS: 320,14; encontrado: 321,1 (M+H)<sup>+</sup>.

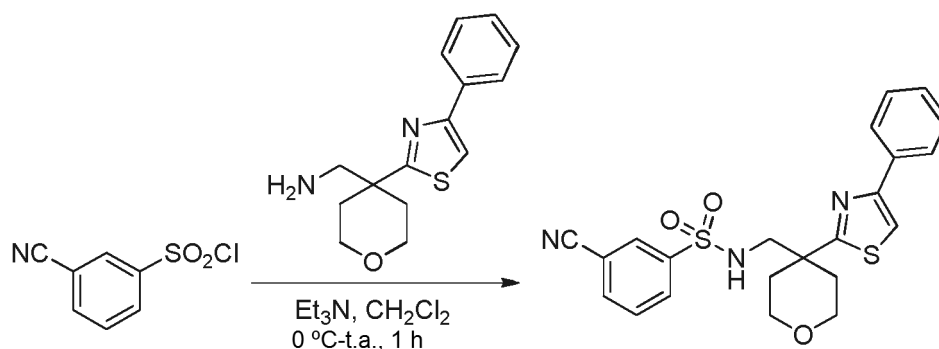
**N-((4-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y  
 ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (7 mg, rendimiento  
 del 17 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,41 (t, J = 1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,76 (s, 1H),  
 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,69-7,04 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,29 (s, 3H),  
 0,81 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 560,15; encontrado: 561,1 (M+H)<sup>+</sup>.

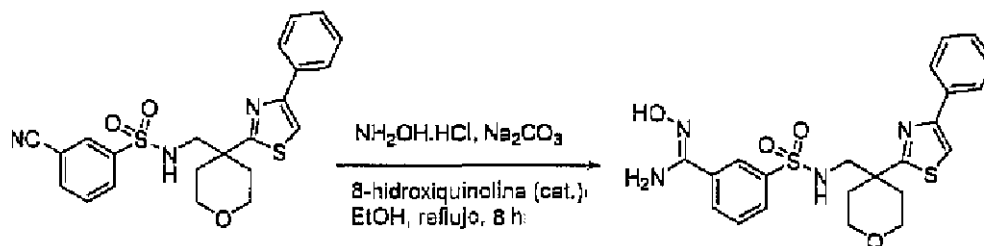
25

**Ejemplo 32****Cloruro de 3-cianobenceno-1-sulfonilo**

5 Se disolvió 3-aminobenzonitrilo (2,5 g, 21 mmol) en HCl conc. (20 ml) y agua (20 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (1,5 g, 22 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min para completar la formación de sal diazonio. En un matraz separado se añadió cloruro de cobre (I) (0,2 g) sobre una solución saturada de dióxido de azufre en AcOH (25 ml) y se agitó a 0 °C durante 10 min. La solución resultante se añadió gota a gota a la sal diazonio y se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el producto se extrajo con *tert*-butilmetiléter. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120 usando EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para conseguir el cloruro 3-cianobenceno-1-sulfonilo puro (1,9 g, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,31-8,27 (m, 1 H), 8,06-8,02 (m, 1 H), 7,82 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H).

**3-Ciano-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)bencenosulfonamida**

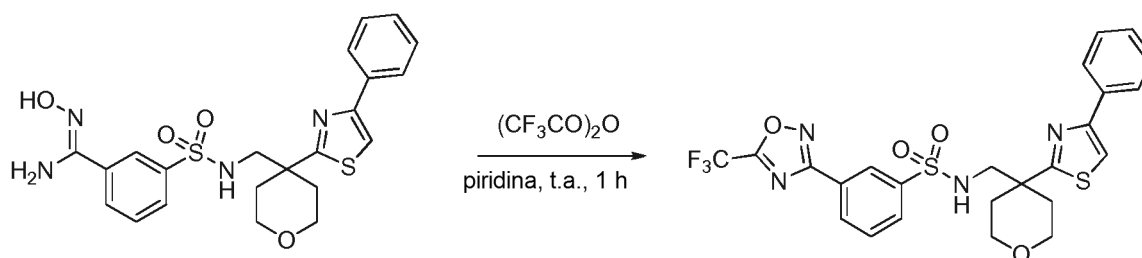
15 Se añadió gota a gota Et<sub>3</sub>N (0,15 ml, 1,43 mmol) a una solución enfriada con hielo de (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (130 mg, 0,48 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, después se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-cianobenceno-1-sulfonilo (105 mg, 0,52 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 35 % en éter de petróleo) para proporcionar compuesto 3-ciano-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)bencenosulfonamida (0,13 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,59-7,54 (m, 1 H), 7,50-7,38 (m, 4H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,27-2,19 (ddd, *J* = 13,5 Hz, 6,7 Hz, 3,5 Hz, 2H), 2,01- 1,93 (ddd, *J* = 13,8 Hz, 7,5 Hz, 3,7 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 439,10; encontrado: 440,0 (M+H)<sup>+</sup>.

***N'*-Hidroxi-3-(*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)sulfamoil)benzoimidamida**

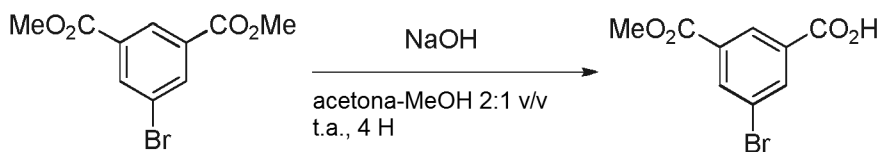
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 3-ciano-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil) bencenosulfonamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (125 mg, rendimiento del 89 %) y se llevó a cabo sin purificación adicional, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,83 (s, 1 H), 8,08 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (t, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,41 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,94- 1,87 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 472,12; encontrado: 473,2 (M+H)<sup>+</sup>.

***N*-((4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzeno-sulfonamida**

10



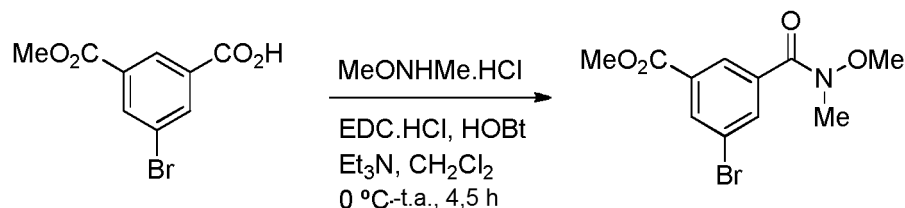
15 Este compuesto se sintetizó a partir de *N'*-hidroxi-3-(*H*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)sulfamoil) benzoimidamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (80 mg, rendimiento del 57 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,32 (s, 1 H), 8,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,05 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,999 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 1 H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,39 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,93- 1,86 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 550,10; encontrado: 551,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 33****Ácido 3-bromo-5-(metoxicarbonil)benzoico**

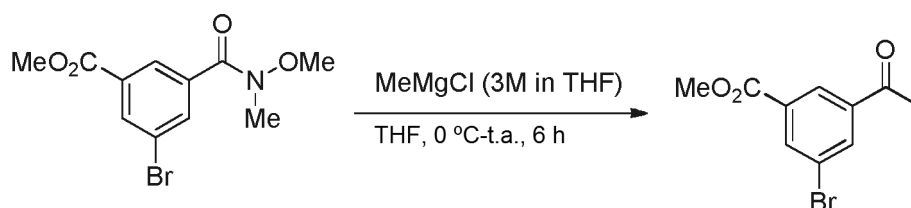
20

25 Se disolvió 5-bromoisoftalato de dimetilo (3 g, 11,0 mmol) en acetona-H<sub>2</sub>O (2:1 v/v, 60 ml) y se añadió NaOH (0,40 g, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h. La acetona se retiró a presión reducida y la fase acuosa se lavó con EtOAc, se acidificó a pH ~ 2-3 usando HCl 1,5 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para producir ácido 3-bromo-5-(metoxicarbonil)benzoico (2,55 g, rendimiento del 89 %): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,75 (s, 1 H), 8,40 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>4</sub>: 257,95; encontrado: 258,0 (M+H)<sup>+</sup>.

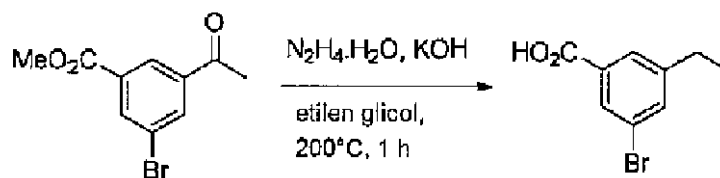


**3-Bromo-5-(metoxi(metil)carbamoil)benzoato de metilo**

5 Se disolvió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,15 g, 11,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,8 ml, 34,4 mmol). La solución se agitó durante 30 min. La solución resultante se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió el compuesto ácido 3-bromo-5-(metoxicarbonil)benzoico (2,55 g, 9,84 mmol) seguido de EDC.HCl (3,77 g, 19,6 mmol) y HOBT (0,26 g, 1,96 mmol). La mezcla de reacción se dejó que llegará a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con una solución de agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para conseguir 3-bromo-5-(metoxi(metil)carbamoil)benzoato de metilo (2,3 g, rendimiento del 77 %) en forma de un líquido incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (m, 1 H), 8,27 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,02 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 3,95 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$ : 300,99; encontrado: 302,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

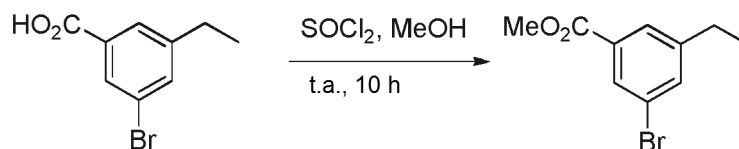
**3-Acetil-5-bromobenzoato de metilo**

15 El compuesto 3-bromo-5-(metoxi(metil)carbamoil)benzoato de metilo (2,3 g, 7,6 mmol) se disolvió en THF seco (50 ml), la solución se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 2,5 ml, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó que llegará lentamente a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se inactivó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para conseguir 3-acetil-5-bromobenzoato de metilo (0,95 g, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (t,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 8,37 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1 H), 8,28 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 3,97 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

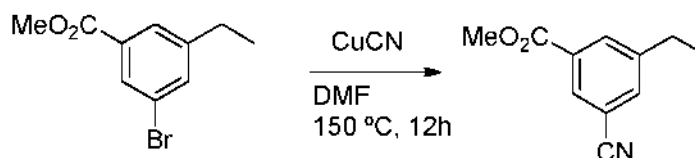
**Ácido 3-bromo-5-etilbenzoico**

25 El compuesto 3-acetil-5-bromobenzoato de metilo (1,2 g, 4,8 mmol) se disolvió en etilenglicol (10 ml) y se añadieron KOH (0,41 g, 7,3 mmol) seguido de hidrazina hidratada (0,44 ml, 7,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $200\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2-3 usando HCl 1,5 N. El producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 50 % en éter de petróleo) para producir ácido 3-bromo-5-etilbenzoico (0,95 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 2,73 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,28 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$ : 227,98; encontrado: 229,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

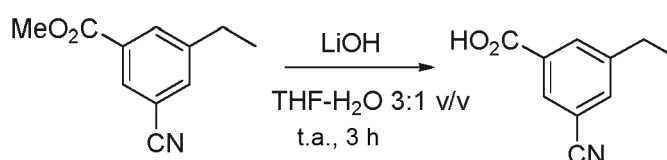
35

**3-Bromo-5-etilbenzoato de metilo**

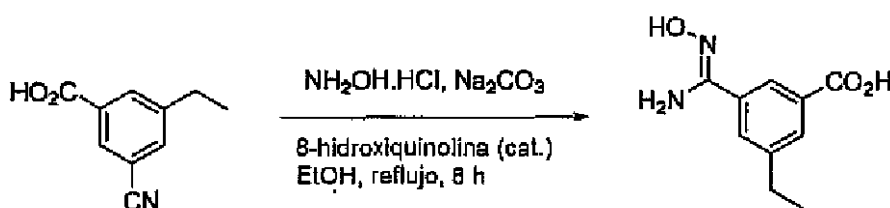
El compuesto ácido 3-bromo-5-etilbenzoico (0,95 g, 4,14 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió SOCl<sub>2</sub> (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló 3-bromo-5-etilbenzoato de metilo (0,92 g, rendimiento del 92 %) en forma de un líquido incoloro y se llevó a cabo de sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 7,54 (t, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3H), 2,69 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

**3-Ciano-5-etilbenzoato de metilo**

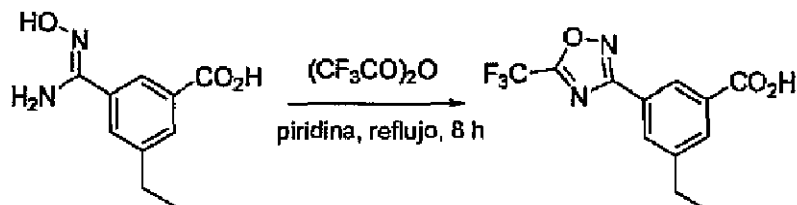
El producto 3-bromo-5-etilbenzoato de metilo (0,9 g, 3,7 mmol) se disolvió en DMF seca (50 ml) y se añadió cianuro de cobre (0,84 g, 9,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en una atmósfera de argón durante 12 h (supervisado por TLC; éter de petróleo/EtOAc 9:1). La mezcla de reacción se dejó que llegará a temperatura ambiente y después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para conseguir 3-ciano-5-etilbenzoato de metilo (0,27 g, rendimiento del 39 %) en forma de un líquido incoloro, que se llevó a cabo sin purificación adicional.

**Ácido 3-ciano-5-etilbenzoico**

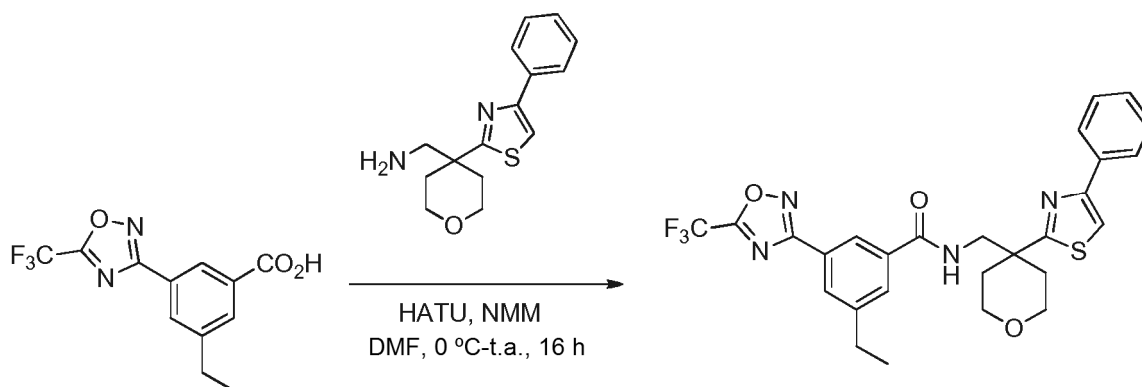
El compuesto 3-ciano-5-etilbenzoato de metilo (270 mg, 1,42 mmol) se disolvió en THF-H<sub>2</sub>O (7:3 v/v, 10 ml), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió LiOH (59 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se dejó que llegará a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h (supervisado por TLC; éter de petróleo/EtOAc 1:1). El disolvente THF se retiró a presión reducida y la fase acuosa se lavó con EtOAc para retirar las impurezas no polares. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2-3 usando HCl 1,5 N. El producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para producir ácido 3-ciano-5-etilbenzoico (200 mg, rendimiento del 80 %), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 2,81 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

**Ácido 3-etil-5-(*N*-hidroxicarbamimidoil)benzoico**

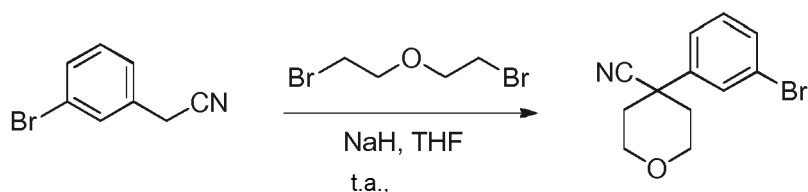
Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 3-ciano-5-etilbenzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (200 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional.

**Ácido 3-etil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico**

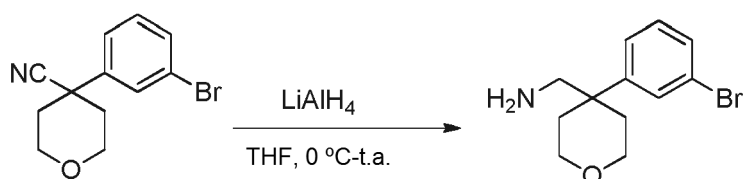
5 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 3-etil-5-(*N*-hidroxicarbamidoil)benzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (130 mg, rendimiento del 52 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 2,85 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 286,06; encontrado: 285,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**3-Etil-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-etil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (85 mg, rendimiento del 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,89 (m, 2H), 7,80 (s, 1 H), 7,52 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 3H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,78-3,72 (ddd, *J* = 11,7 Hz, 7,8 Hz, 3,3 Hz, 2H), 2,69 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,36-2,30 (ddd, *J* = 13,6 Hz, 6,5 Hz, 3,3 Hz, 2H), 2,08-2,02 (ddd, *J* = 13,6 Hz, 7,7 Hz, 3,3 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 542,16; encontrado: 543,2 (M+H)<sup>+</sup>.

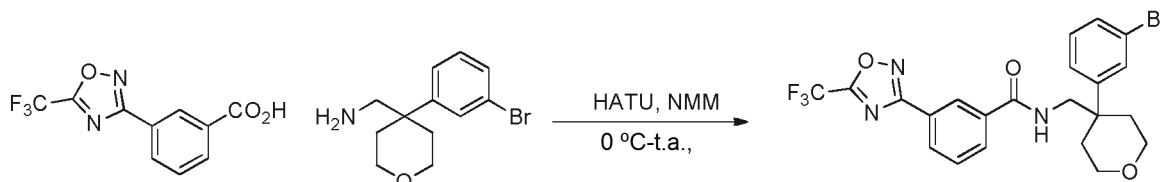
**15 Ejemplo 34****4-(3-Bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-bromofenil)acetronitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (1,3 g, rendimiento del 65 %). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrNO: 265,01; encontrado: 266,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**20 (4-(3-Bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina**

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(3-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (1,3 g, en bruto), y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{12}H_{16}BrNO$ : 269,04; encontrado: 270,0 (M+H)<sup>+</sup>.

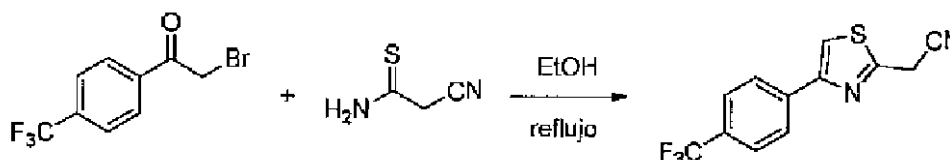
**N-((4-(3-Bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



5 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(3-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (40 mg, rendimiento del 34 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30-8,22 (m, 2H) 7,86 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,71 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{22}H_{19}BrF_3N_3O_3$ : 509,06; encontrado: 509,9 (M+H)<sup>+</sup>.

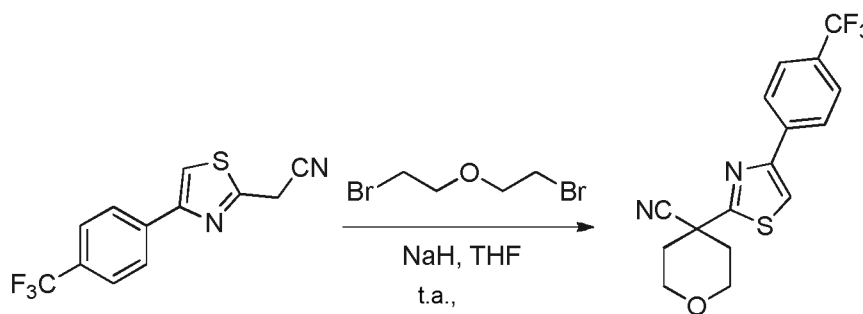
**Ejemplo 35**

**2-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)acetonitrilo**

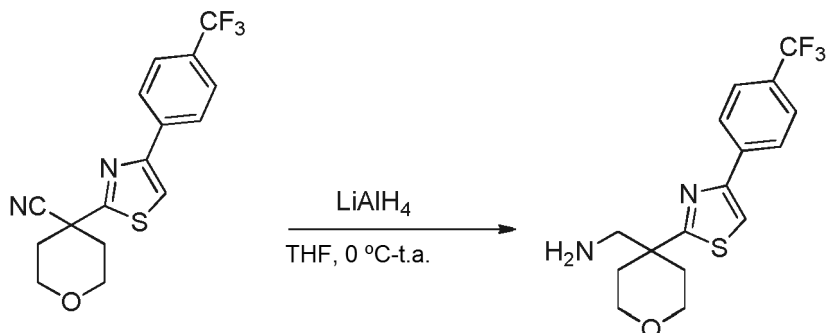


15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanona y 2-cianoacetamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (2,4 g, rendimiento del 48 %), y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{12}H_7F_3N_2S$ : 268,03; encontrado: 269,0 (M+H)<sup>+</sup>.

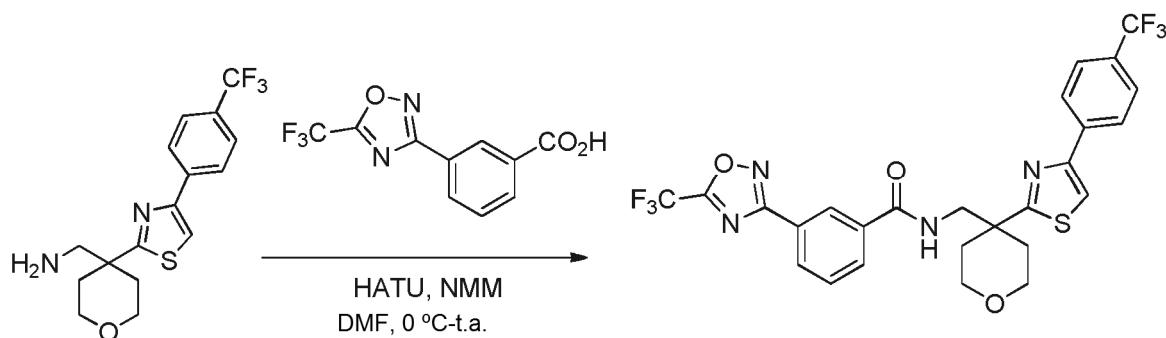
**4-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo**



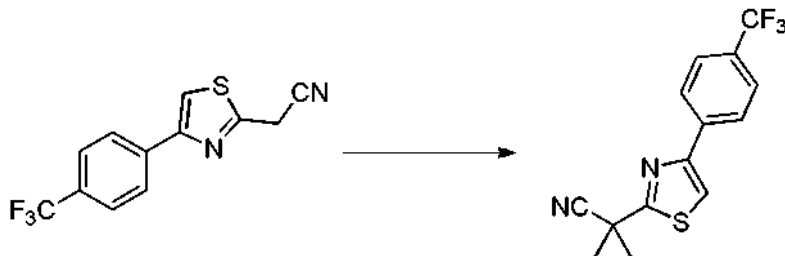
20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (690 mg, rendimiento del 98 %), y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{16}H_{13}F_3N_2OS$ : 338,07; encontrado: 339,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**(4-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

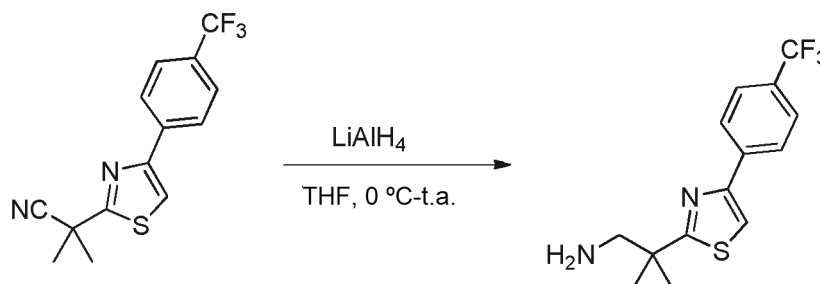
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ : 342,10; encontrado: 343,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**3-(5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida**

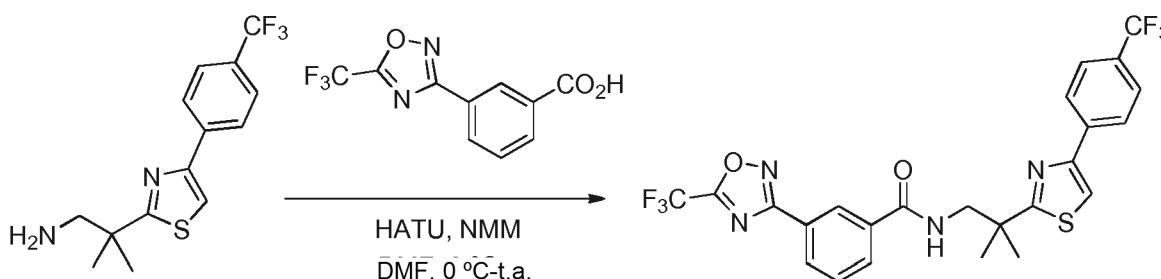
10 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (9 mg, rendimiento del 19 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,00 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 4H), 7,36 (s, 1 H), 4,02-3,78 (m, 4H), 3,74 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 582,12; encontrado: 583,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 36****15 2-Metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)propanonitrilo**

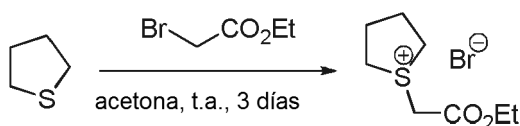
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)acetronitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (620 mg, rendimiento del 73 %) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ : 296,06; encontrado: 297,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-Metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)propan-1-amina**

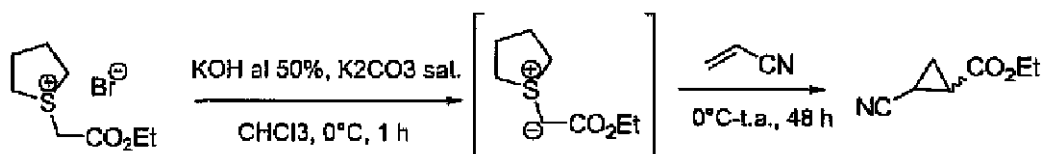
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)propanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3. El material se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ : 300,09; encontrado: 301,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**N-(2-Metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (10 mg, rendimiento del 24 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1 H), 8,25 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1 H), 8,09-7,96 (m, 4H), 7,64-7,53 (m, 3H), 3,82 (s a, 2H), 1,56 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 540,11; encontrado: 541,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37****Bromuro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)tetrahidro-1H-tiofenio**

15 Tetrahidrotiofenio (10 g, 113 mmol) y bromoacetato de etilo (13 ml, 113 mmol) se recogieron en acetona (50 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se filtró, se lavó con acetona y se secó al aire para conseguir bromuro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)tetrahidro-1H-tiofenio (23 g, rendimiento del 82 %), que se llevó a cabo sin purificación adicional.

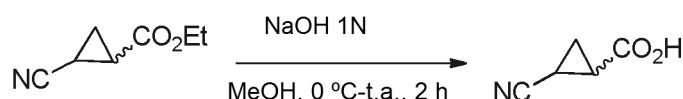
**2-Cianociclopropanocarboxilato de etilo**

20 Una solución al 50 % de KOH (16 ml) y una solución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (60 ml) se añadieron a una solución enfriada del compuesto conseguido, bromuro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)tetrahidro-1H-tiofenio (23 g, 90 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (70 ml). La mezcla se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con  $\text{CHCl}_3$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para conseguir el intermedio zwitteriónico (11 g, rendimiento del 76 %). Este intermedio en bruto se disolvió en

25

5  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió acrilonitrilo (4 ml, 68,3 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para conseguir 2-cianociclopropanocarboxilato de etilo (5 g, rendimiento del 53 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,19 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,29-2,23 (ddd,  $J = 8,8$  Hz, 6,0 Hz, 4,3 Hz, 1 H), 1,96-1,91 (ddd,  $J = 9,1$  Hz, 6,4 Hz, 4,3 Hz, 1 H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,30 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H)

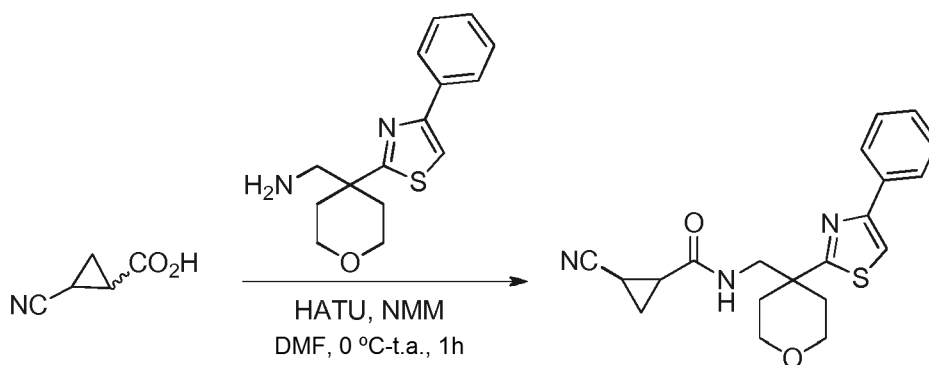
#### Ácido 2-cianociclopropanocarboxílico



10 Se disolvió 2-cianociclopropanocarboxilato de etilo (5 g, 35,9 mmol) en MeOH (20 ml) y se añadió NaOH 1 N (35 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, se evaporó MeOH a presión reducida. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2-3 usando HCl 1,5 N. El precipitado de color blanco se recogió por filtración y se secó a presión reducida para conseguir ácido 2-cianociclopropanocarboxílico (3,3 g, rendimiento del 85 %): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,78 (s a, 1 H), 2,26-2,21 (ddd,  $J = 8,8$  Hz, 6,0 Hz, 4,3 Hz, 1 H), 2,14-2,09 (ddd,  $J = 9,4$  Hz, 6,2 Hz, 4,4 Hz, 1 H), 1,53-1,48 (m, 1 H), 1,36-1,32 (m, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_2$ : 111,03; encontrado: 110,2 (M-H) $^-$ .

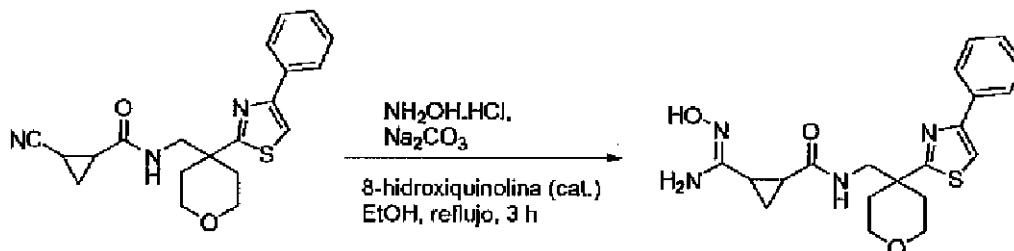
15

#### 2-Ciano-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ciclopropanocarboxamida



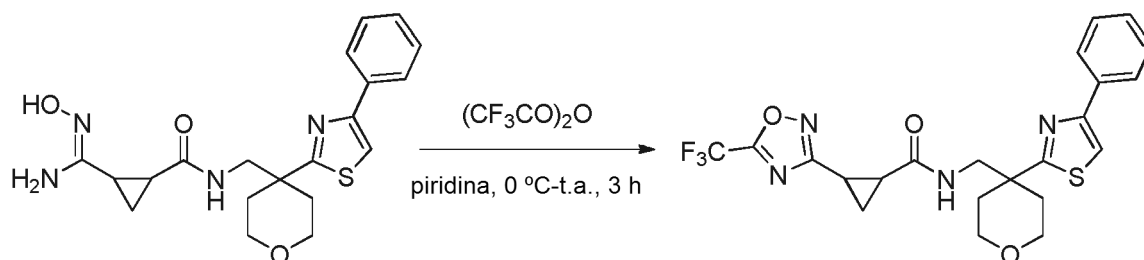
20 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 2-cianociclopropanocarboxílico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (90 mg, rendimiento del 29 %): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1 H), 6,72 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 4H), 2,30-2,22 (dddd,  $J = 13,2$  Hz, 9,8 Hz, 6,5 Hz, 3,4 Hz, 2H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,52-1,47 (ddd,  $J = 9,1$  Hz, 5,8 Hz, 4,6 Hz, 1 H), 1,38-1,33 (ddd,  $J = 8,6$  Hz, 6,1 Hz, 4,9 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 367,14; encontrado: 368,2 (M+H) $^+$ .

#### 2-(N'-Hidroxycarbamimidoil)-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ciclopropanocarboxamida



25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-ciano-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ciclopropanocarboxamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (90 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 400,16; encontrado: 401,2 (M+H) $^+$ .

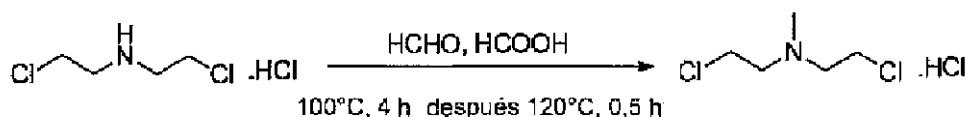
**N-((4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) ciclopropanocarboxamida**



5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(*N'*-hidroxicarbamimidóil)-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)ciclopropanocarboxamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (45 mg, rendimiento del 45 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 7,94 (m, 2H), 7,77 (s, 1 H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (m, 1 H), 3,92-3,88 (dt, *J* = 12,0 Hz, 3,8 Hz, 2H), 3,61-3,50 (m, 4H), 2,55 -2,48 (ddd, *J* = 9,2 Hz, 5,6 Hz, 4,0 Hz, 1 H), 2,35 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 2,31-2,27 (ddd, *J* = 8,7 Hz, 5,7 Hz, 4,1 Hz, 1H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 478,13; encontrado: 479,2 (M+H)<sup>+</sup>.

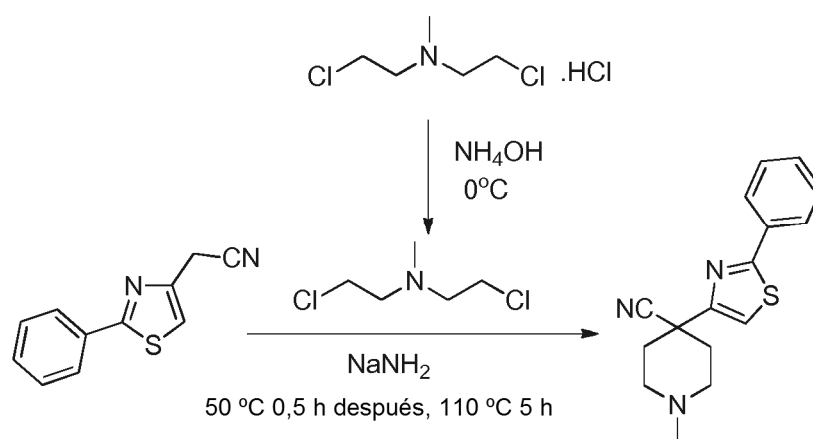
10 **Ejemplo 38**

**Clorhidrato de 2-cloro-*N*-(2-cloroetil)-*N*-metiletanamina**



15 Se recogió clorhidrato de 1,5-dicloroazapentano (1,0 g, 5,6 mmol) en ácido fórmico (0,43 ml, 11,2 mmol). Se añadió una solución de formaldehído (1,2 ml, 37 % en agua) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h y después a 120 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla en bruto se lavó con hexano para proporcionar clorhidrato de 2-cloro-*N*-(2-cloroetil)-*N*-metiletanamina (1,0 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,21 (s a, 1 H), 4,04 - 4,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,54 - 3,48 (m, 4H), 2,82 (s, 3H).

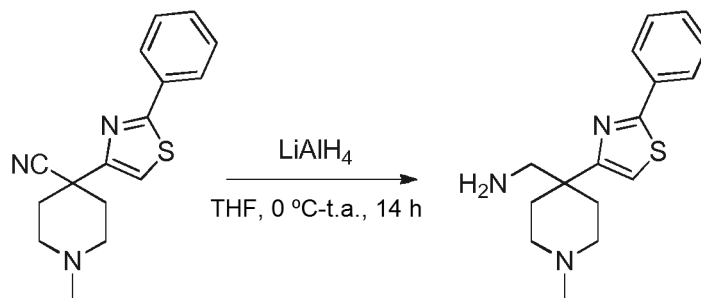
**1-Metil-4-(2-feniltiazol-4-il)piperidin-4-carbonitrilo**



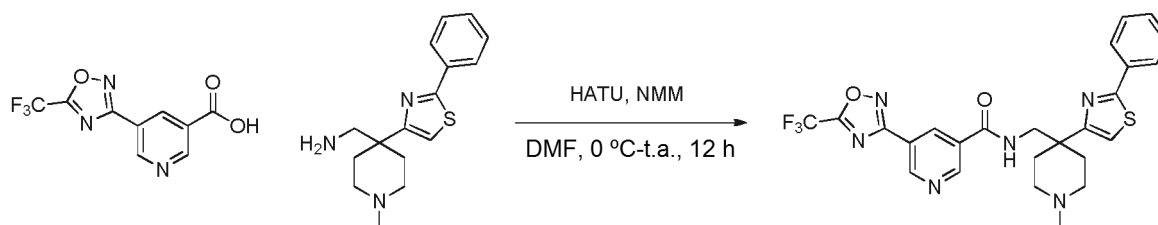
20 Este compuesto se sintetizó a partir de (2-fenil-tiazol-4-il)-acetonitrilo y clorhidrato de 2-cloro-*N*-(2-cloroetil)-*N*-metiletanamina como se describió en el ejemplo 16 etapa 1b (135 mg, rendimiento del 25 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,45 - 7,43 (m, 3H), 7,30 (s, 1 H), 3,00 - 2,96 (m, 2H), 2,53 - 2,40 (m, 7H), 2,25 - 2,20 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S: 283,11; encontrado: 284,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

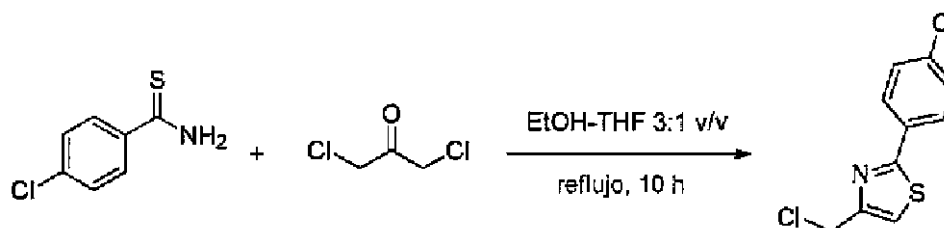


**(1-Metil-4-(2-feniltiazol-4-il)piperidin-4-il)metanamina**

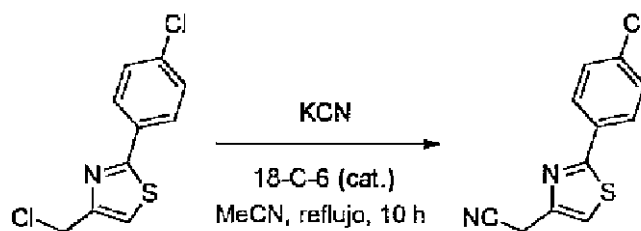
Este compuesto se sintetizó a partir de 1-metil-4-(2-feniltiazol-4-il)piperidin-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (110 mg) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S: 287,15; encontrado: 288,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((1-Metil-4-(2-feniltiazol-4-il)piperidin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

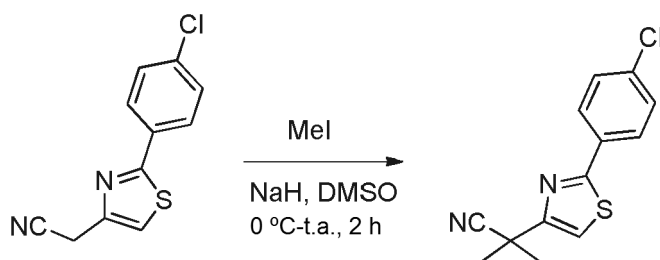
Este compuesto se sintetizó a partir de (1-metil-4-(2-feniltiazol-4-il)piperidin-4-il)metanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (15 mg, rendimiento del 8 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,43 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 9,22 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,76 (m, 1 H), 7,92 - 7,90 (m, 3H), 7,42 - 7,41 (m, 3H), 7,19 (s, 1 H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,57 (m, 5H), 2,25 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 528,55; encontrado: 529,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 39****4-(Clorometil)-2-(4-clorofenil)tiazol**

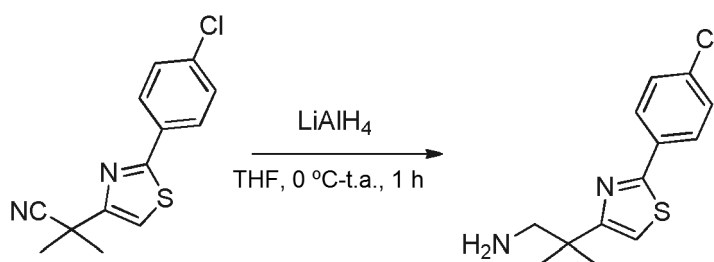
Una mezcla de 4-clorotiobenzamida (0,5 g, 2,9 mmol) y 1,3-dicloroacetona (0,4 g, 3,18 mmol) en EtOH- THF (20 ml-10 ml) se calentó a 85 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub>. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 3-5 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)tiazol (0,55 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,33 (s, 1 H), 4,75 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NS: 242,97; encontrado: 244,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Clorofenil)tiazol-4-il)acetonitrilo**

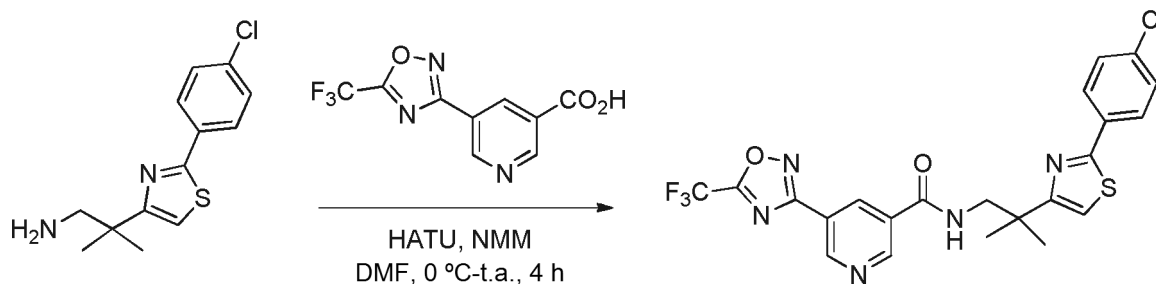
Una cantidad catalítica de 18-corona-6-éter (20 mg) se añadió a una solución de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)tiazol (0,55 g, 2,25 mmol) en acetonitrilo (20 ml), seguido de cianuro potásico (0,22 g, 3,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)acetonitrilo (0,43 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 - 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 - 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 3,96 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S: 234,00; encontrado: 235,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo**

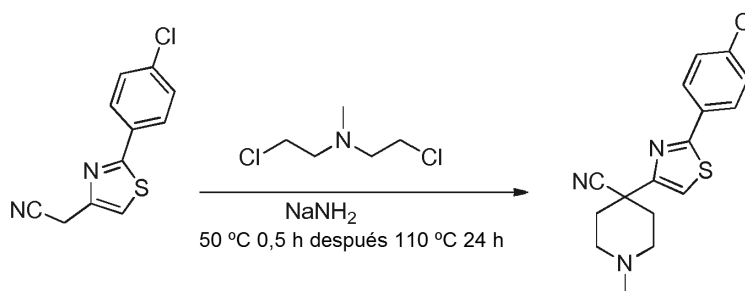
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)acetonitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (0,15 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 - 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44 - 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 1,82 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>S: 262,03; encontrado: 263,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina**

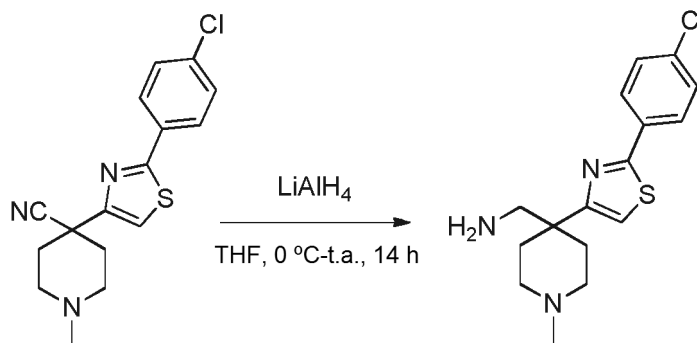
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-Clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3, (60 mg, rendimiento del 40 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 - 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 - 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (s, 1 H), 2,98 (s, 2H), 1,39 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>S: 266,06; encontrado: 267,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

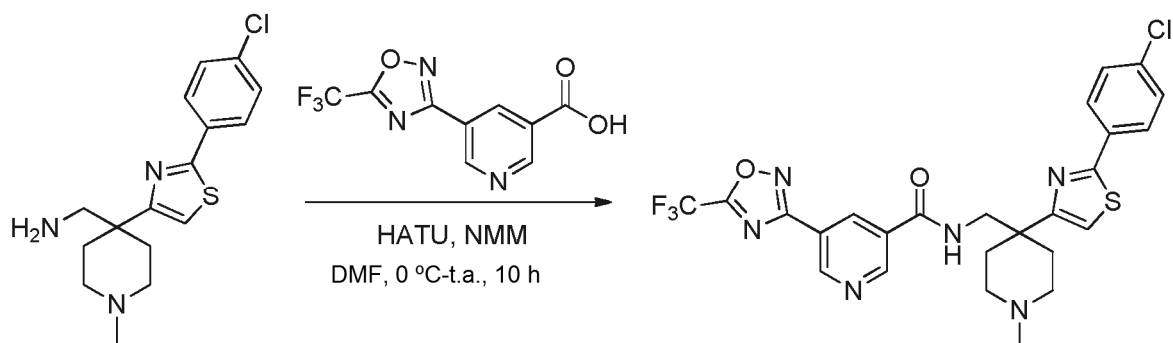
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (50 mg, rendimiento del 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,46 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 9,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,79 (m, 1 H), 8,22 (t, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (s, 1 H), 3,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 507,07; encontrado: 508,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 40****4-(2-(4-Clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-carbonitrilo**

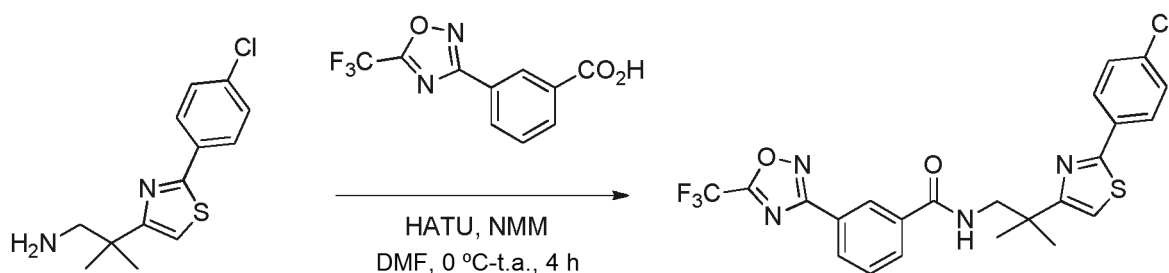
10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)acetonitrilo y clorhidrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina como se describió en el ejemplo 16 etapa 1b (350 mg, rendimiento del 32 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 - 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 - 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (s, 1 H), 3,03 - 2,98 (m, 2H), 2,57 - 2,38 (m, 7H), 2,26-2,21 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>S: 317,08; encontrado: 318,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**(4-(2-(4-Clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina**

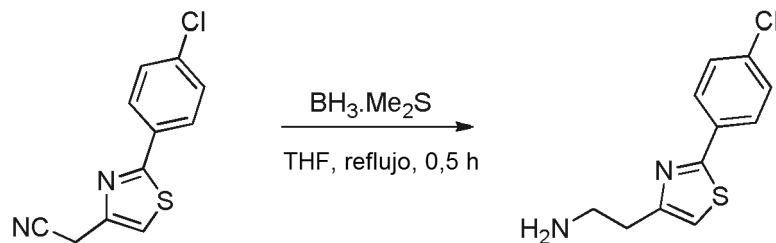
20 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (130 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S: 321,11; encontrado: 322,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) nicotinamida**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (17 mg, rendimiento del 11 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,36 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,72 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,95 - 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (s, 1 H), 7,44 - 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,50 - 3,49 (m, 2H), 2,87 - 2,83 (m, 7H), 2,21 - 2,16 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 562,12; encontrado: 563,2 (M+H)<sup>+</sup>.

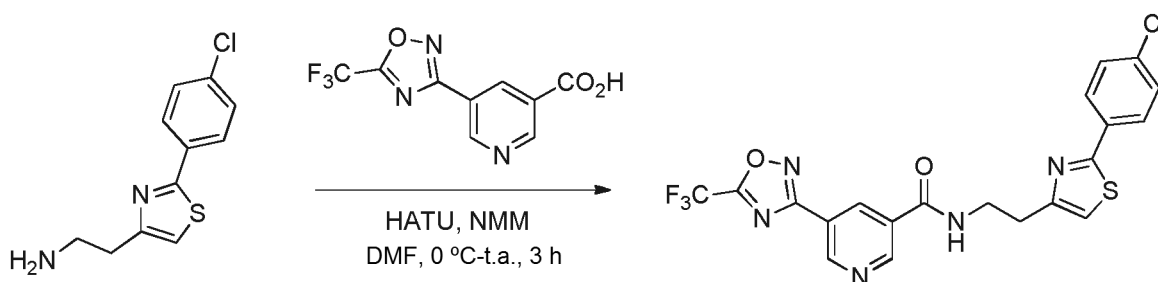
**Ejemplo 41****10 N-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (75 mg, rendimiento del 25 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (m, 1 H), 8,27 - 8,25 (m, 1 H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,86 - 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 - 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (s, 1 H), 3,71 - 3,69 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 506,08; encontrado: 507,0 (M+H)<sup>+</sup>.

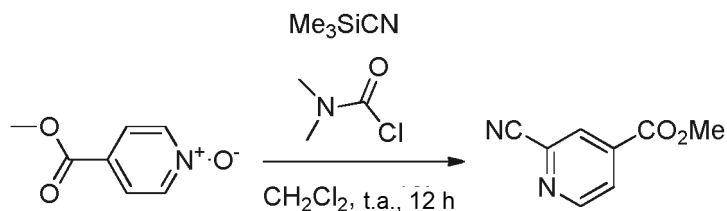
**Ejemplo 42****2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)etanamina**

20 Se añadió el complejo borano sulfuro de dimetilo (0,24 ml, 2,5 mmol) a una solución de 2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)acetonitrilo (150 mg, 0,63 mmol) en THF seco (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 0,5 h y después se inactivó cuidadosamente con metanol. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)etanamina (150 mg, en bruto) que se usó tal como para la siguiente etapa.

25

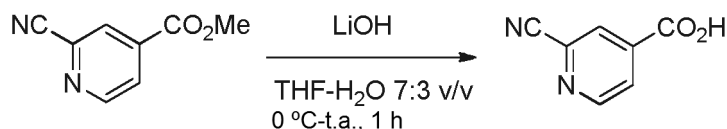
**N-(2-(2-(4-Clorofenil)tiazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (13 mg, rendimiento del 23 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,46 (m, 1H), 9,25 (m, 1H), 8,81 - 8,80 (t, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,87 - 7,84 (m, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,08 (s, 1 H), 3,93 - 3,89 (m, 2H), 3,16 - 3,13 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 479,04; encontrado: 480,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 43****2-Cianoisonicotinato de metilo**

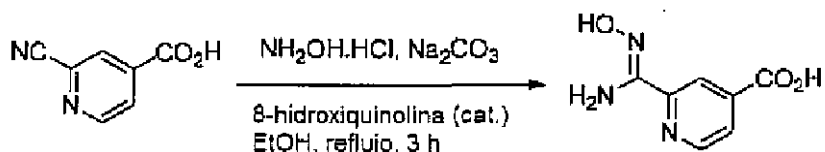
10 Se añadieron cianuro de trimetilsililo (3,8 g, 0,0386 mol) y cloruro de dimetilcarbamilo (5,0 g, 0,0483 mol) se a una solución de N-óxido de metilisonicotinato (5,0 g, 0,0322 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se inactivó con una solución al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El producto orgánico se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice malla 230-400, eluyente MeOH al 1-2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-cianoisonicotinato de metilo (1,75 g, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 - 8,95 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,15 - 8,13 (dd, *J* = 4,8 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3H).

15

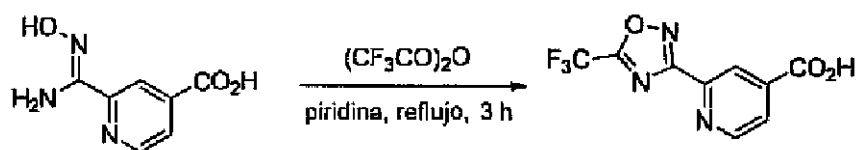
**Ácido 2-cianoisonicotínico**

20 Se añadió hidróxido de litio (96 mg, 4,0 mmol) a una solución de 2-cianoisonicotinato de metilo (0,6 g, 3,7 mmol) en THF-H<sub>2</sub>O (20 ml, 7:3 v/v) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó con EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~3 usando HCl 1,5 N y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-cianoisonicotínico (490 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,11 (s a, 1 H), 8,93 - 8,91 (dd, *J* = 4,9 Hz, 0,8 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 8,11 - 8,10 (m, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 148,03; encontrado: 147,2 (M-H)<sup>-</sup>.

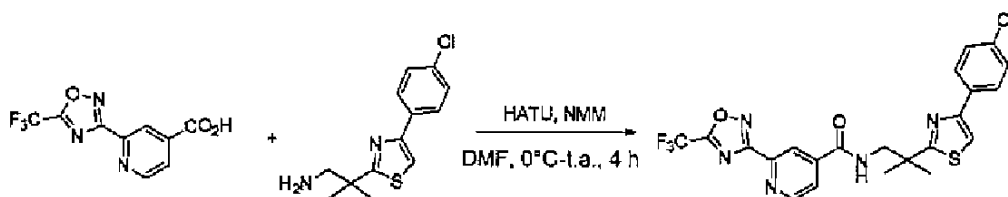
25

**Ácido 2-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)isonicotínico**

5 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 2-cianoisonicotínico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (500 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,86 (s a, 1 H), 10,36 (s a, 2H), 10,13 (s a, 1 H), 8,87 - 8,86 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,99 - 7,98 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 181,05; encontrado: 182,2 (M+H)<sup>+</sup>.

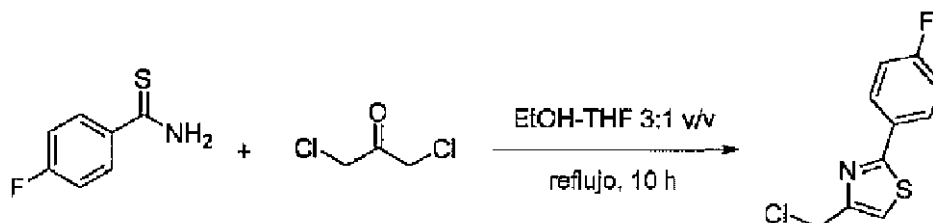
**Ácido 2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotínico**

10 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 2-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)isonicotínico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (200 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,11 (s a, 1 H), 9,02 - 9,00 (dd, *J* = 4,8 Hz, 0,7 Hz, 1H), 8,45 (m, 1 H), 8,09-8,07 (dd, *J* = 5,0 Hz, 1,5 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 259,02; encontrado: 260,0 (M+H)<sup>+</sup>.

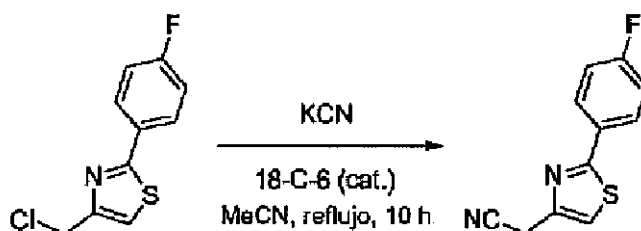
***N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotinamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (65 mg, rendimiento del 33 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 - 8,92 (dd, *J* = 5,0 Hz, 0,8 Hz, 1 H), 8,50 (m, 1 H), 8,39 - 8,36 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,86 (dd, *J* = 5,0 Hz, 1,5 Hz, 1 H), 7,79 - 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (s, 1 H), 7,35 - 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,83 - 3,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,57 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 507,07; encontrado: 508,0 (M+H)<sup>+</sup>.

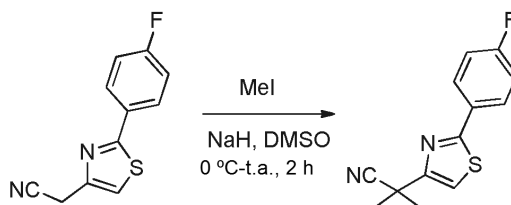
20

**Ejemplo 44****4-(Clorometil)-2-(4-fluorofenil)tiazol**

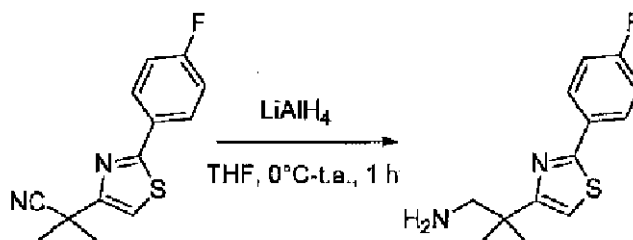
25 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-fluorotiobenzamida y 1,3-dicloroacetona como se describió en el ejemplo 39 etapa 1 (0,65 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,30 (s, 1 H), 7,16 - 7,12 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClFNS: 227,00; encontrado: 228,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Fluorofenil)tiazol-4-il)acetonitrilo**

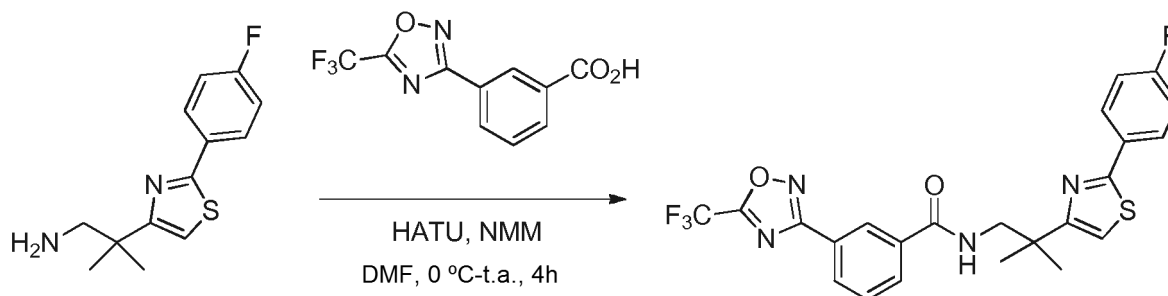
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)tiazol como se describió en el ejemplo 39 etapa 2 (0,27 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,30 (s, 1 H), 7,17 - 7,13 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,95 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{S}$ : 218,03; encontrado: 219,0 (M+H) $^+$ .

**2-(2-(4-Fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)acetonitrilo y yoduro de metilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (250 mg, rendimiento del 75 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,41 (s, 1 H), 7,17 - 7,12 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 1,82 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{S}$ : 246,06; encontrado: 247,2 (M+H) $^+$ .

**2-(2-(4-Fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (200 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{S}$ : 250,09; encontrado: 251,2 (M+H) $^+$ .

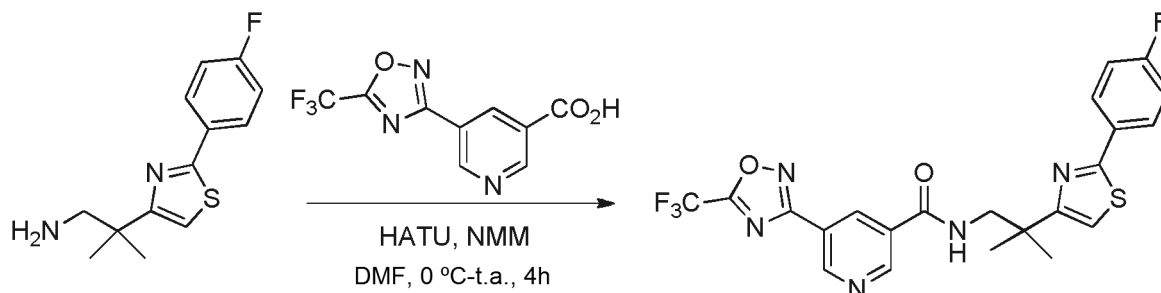
**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (55 mg, rendimiento del 30 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (m, 1 H), 8,26 - 8,24 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 8,13 - 8,11 (m, 1 H), 8,07 - 8,05 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 7,62 - 7,58 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,06 - 7,02 (m, 3H), 3,71 - 3,69 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 1,49 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 490,11; encontrado: 491,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 45

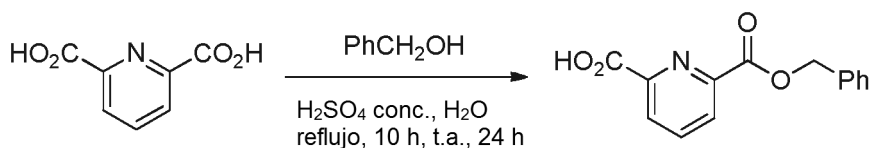
#### 5 N-(2-(2-(4-Fluorofenil)thiazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)thiazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (50 mg, rendimiento del 26 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9,36 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 9,11 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 8,77 - 8,76 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 8,00 - 7,96 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,18- 7,14 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,50 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 491,10; encontrado: 492,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

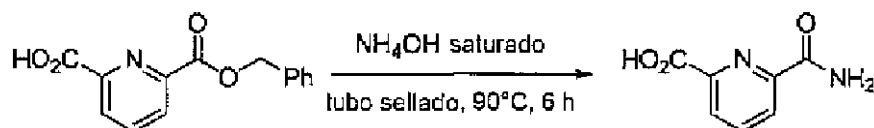
#### Ejemplo 46

#### Ácido 6-((benciloxi)carbonil)picolínico



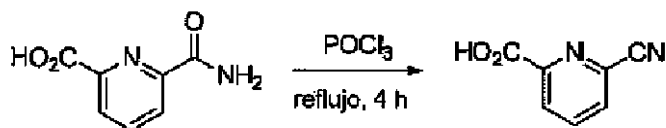
Una mezcla de ácido 2,6-piridinadicarboxílico (10 g, 0,06 mol) y alcohol bencilico (68 ml, 0,66 mol) se recogieron en agua (25 ml) y se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (3,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h y se dejó agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto orgánico se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente MeOH al 5 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar ácido 6-((benciloxi)carbonil)picolínico (4,6 g, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,54 (s a, 1 H), 8,29 - 8,24 (m, 2H), 8,20 - 8,16 (m, 1 H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 3H), 5,43 (s, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ : 257,07; encontrado: 258,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ácido 6-Carbamoilpicolínico

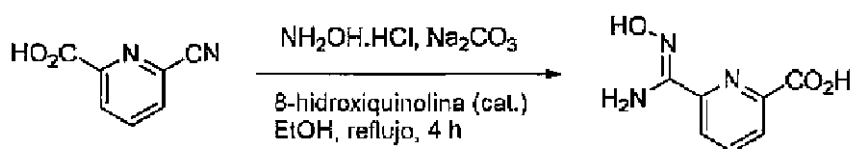


Una solución de ácido 6-((benciloxi)carbonil) (3,0 g, 11,7 mmol) en  $\text{NH}_4\text{OH}$  saturado (100 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 6 h y supervisado por TLC ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  8:2 v/v). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para conseguir el ácido 6-carbamoilpicolínico (1,8 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco, que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ : 166,04; encontrado: 167,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

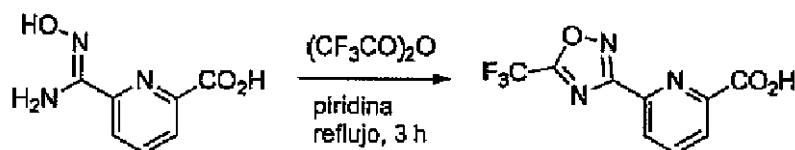


**Ácido 6-cianopicolínico**

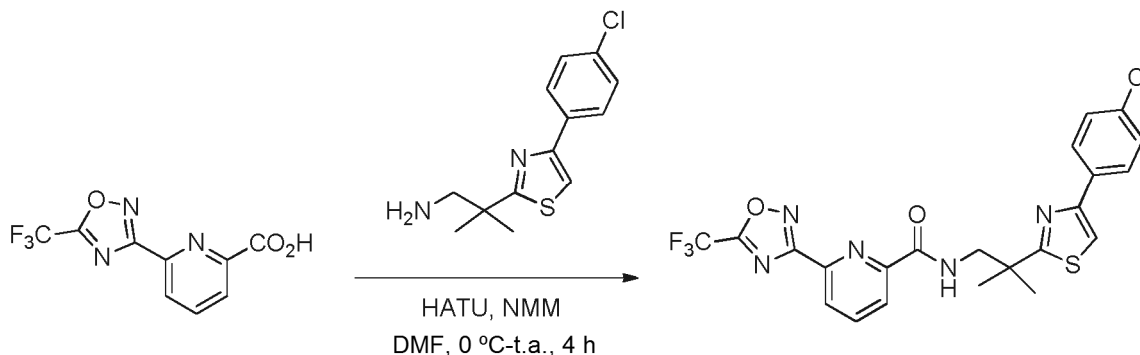
- 5 Se recogió ácido 6-carbamoylpicolínico (1,0 g, 6,0 mmol) en oxicloruro de fósforo (20 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. El  $\text{POCl}_3$  en exceso se retiró a presión reducida y el residuo se inactivó con agua enfriada con hielo. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar ácido 6-cianopicolínico (500 mg, rendimiento del 56 %), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,31 - 8,28 (m, 2H), 8,26 - 8,21 (m, 1 H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ : 148,03; encontrado: 147,2 (M-H) $^-$ .

**Ácido 6-(*N*-hidroxicarbamimidoil)picolínico**

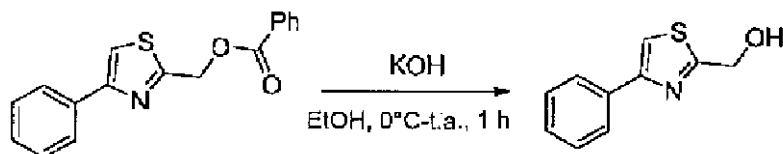
- 10 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 6-cianopicolínico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (500 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,31 - 8,29 (m, 1 H), 8,18 - 8,14 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 8,07 - 8,05 (m, 1 H).

**Ácido 6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico**

- 15 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 6-(*N*-hidroxicarbamimidoil)picolínico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (110 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,64 (s a, 1 H), 8,36 - 8,34 (m, 1 H), 8,27 - 8,25 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ : 259,02; encontrado: 260,0 (M+H) $^+$ .

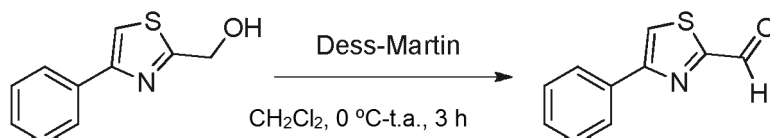
***N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolmámidas**

- 20 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolínico y 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (55 mg, rendimiento del 56 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 - 8,85 (m, 1H), 8,43 - 8,41 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 1 Hz, 1 H), 8,27 - 8,24 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 1,3 Hz, 1 H), 8,10 - 8,06 (m, 1 H), 7,89 - 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,41 (s, 1 H), 7,32 - 7,29 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,91-3,89 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 1,56 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 507,07; encontrado: 508,0 (M+H) $^+$ .
- 25

**Ejemplo 47****(4-Feniltiazol-2-il)metanol**

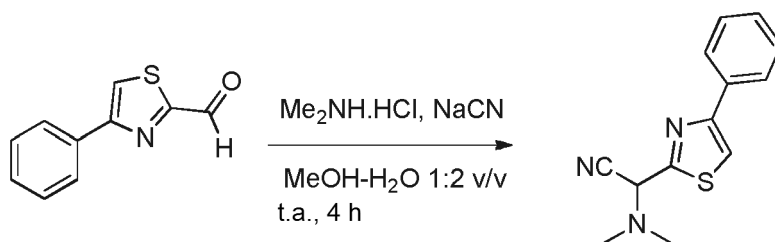
5 Se añadió hidróxido potásico (1,06 g, 18,84 mmol) a una solución enfriada con hielo de (4-feniltiazol- 2-il)metil benzoato del ácido benzoico (3,71 g, 12,56 mmol) en EtOH (40 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se diluyó con agua. El producto orgánico se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para conseguir el (4-feniltiazol-2-il)metanol puro (2,1 g, rendimiento del 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 - 7,87 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 3H), 7,37 - 7,33 (m, 1 H), 5,01 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NOS: 191,04; encontrado: 192,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

**4-Feniltiazol-2-carbaldehído**

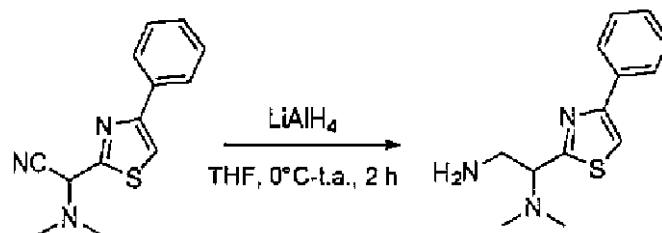
15 Una solución de (4-feniltiazol-2-il)metanol (2,1 g, 10,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (50 ml) se purgó con argón durante 10 min y se añadió peryodinato de Dess-Martin (7,0 g, 16,5 mmol) a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 3 h (supervisado por TLC, éter de petróleo/EtOAc 8:2 v/v). Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de tiosulfato sódico. El producto orgánico se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para producir aldehído 4-feniltiazol-2-carbaldehído (1,95 g, rendimiento del 94 %), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,08 (m, 1 H), 7,98 - 7,95 (m, 2H), 7,90 (m, 1 H), 7,52 - 7,39 (m, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NOS: 189,02; encontrado: 190,0 (M+H)<sup>+</sup>.

20

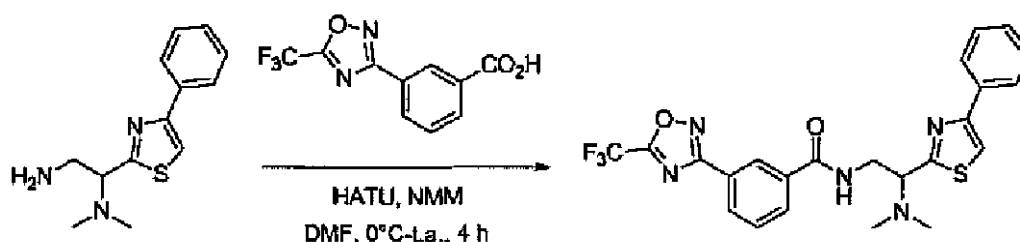
**2-(Dimetilamino)-2-(4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo**

25 Se añadió cianuro sódico (124 mg, 2,53 mmol) a una solución de clorhidrato de dimetilamina (280 mg, 3,43 mmol) en agua (10 ml), seguido de la adición de una solución de 4-feniltiazol-2-carbaldehído (400 mg, 2,11 mmol) en metanol (20 ml) mientras se mantenía la temperatura a -25 °C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 4 h a la misma temperatura, después se diluyó con agua y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 15 % en éter de petróleo), para producir 2-(dimetilamino)-2-(4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo (160 mg, rendimiento del 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,57 (s, 1 H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 2,50 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S: 243,08; encontrado: 244,2 (M+H)<sup>+</sup>.

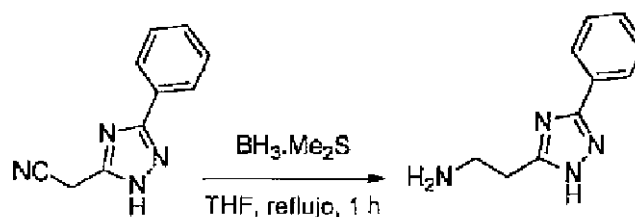
30

**N,N-Dimetil-1-(4-feniltiazol-2-il)etano-1,2-diamina**

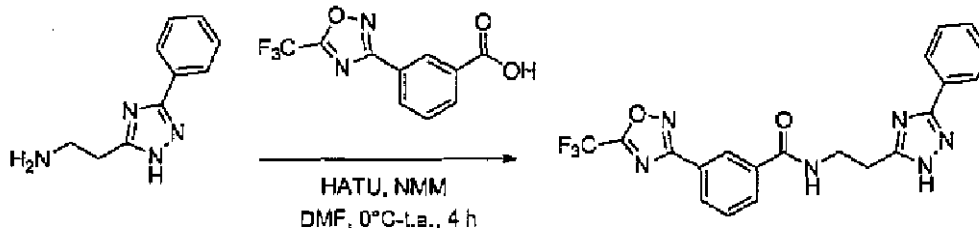
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(dimetilamino)-2-(4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (130 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ : 247,11; encontrado: 248,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(Dimetilamino)-2-(4-feniltiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

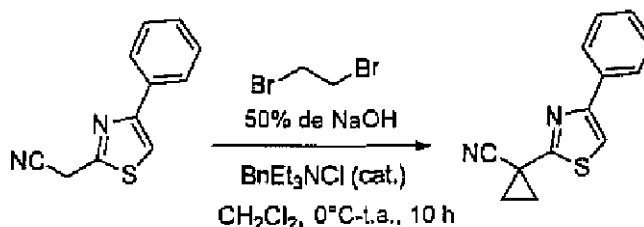
10 Este compuesto se sintetizó a partir de N,N-dimetil-1-(4-feniltiazol-2-il)etano-1,2-diamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (16 mg, rendimiento del 17 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 - 8,56 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,26 - 8,23 (dt, *J* = 7,8 Hz, 1,4 Hz, 1 H), 8,07 - 8,05 (dt, *J* = 7,8 Hz, 1,4 Hz, 1 H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,63 - 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1 H), 4,35 - 4,29 (ddd, *J* = 13,2 Hz, 6,6 Hz, 5,5 Hz, 1 H), 4,15 - 4,12 (m, 1 H), 3,85 - 3,78 (ddd, *J* = 13,0 Hz, 8,3 Hz, 4,6 Hz, 1 H), 2,51 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 487,13; encontrado: 488,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48****15 2-(3-Fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanamina**

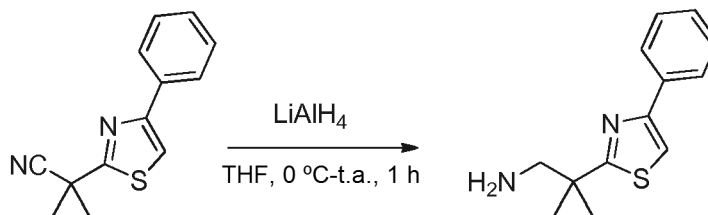
20 Se añadió complejo borano sulfuro de dimetilo (0,2 ml, 2,16 mmol) a una solución de compuesto 2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetonitrilo (100 mg, 0,54 mmol) en THF seco (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, después se inactivó cuidadosamente con metanol y de nuevo se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanamina (130 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4$ : 188,11; encontrado: 189,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(3-Fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

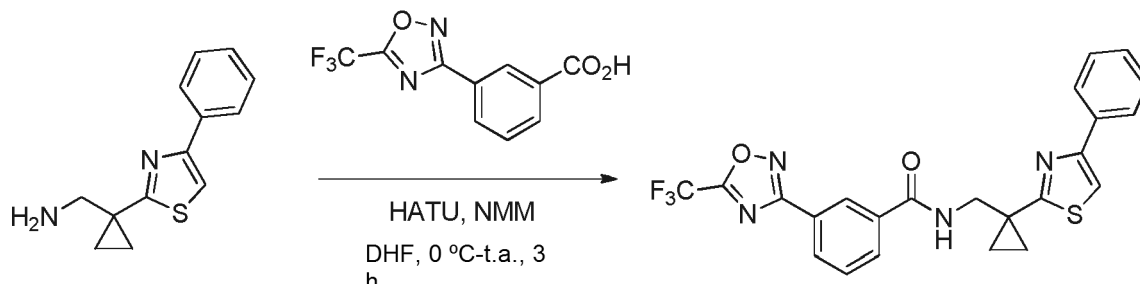
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (17 mg, rendimiento del 21 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,21 - 8,19 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 8,06 - 8,04 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 8,01 - 7,99 (m, 2H), 7,89 (m, 1 H), 7,58 - 7,54 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,40 - 7,39 (m, 3H), 4,00 - 3,95 (c,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,24 - 3,21 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ : 428,12; encontrado: 429,2 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 49****1-(4-Feniltiazol-2-il)ciclopropanocarbonitrilo**

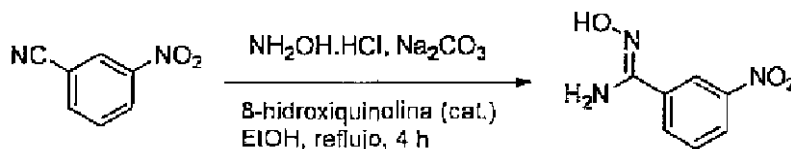
10 Se disolvieron cloruro de benciltriethylamonio (34 mg, 0,15 mmol) y una solución acuosa al 50 % de NaOH (0,59 g disueltos en 1 ml de agua) se añadieron a una solución de 2-(4-feniltiazol-2-il)acetonitrilo (0,3 g, 1,5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (0,15 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (0,14 g, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ : 226,06; encontrado: 227,2 (M+H) $^+$ .

**20 (1-(4-Feniltiazol-2-il)ciclopropil)metanamina**

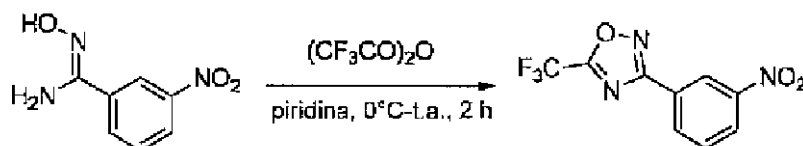
25 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopropanocarbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (59 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un líquido amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 3,11 (s, 2H), 1,26 - 1,24 (m, 2H), 1,11 - 1,09 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ : 230,09; encontrado: 231,2 (M+H) $^+$ .

**N-((1-(4-Feniltiazol-2-il)ciclopropil)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

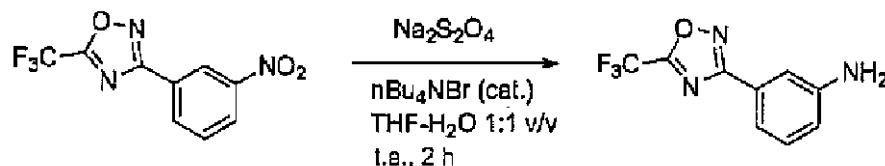
5 Este compuesto se sintetizó a partir de (1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopropil)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (47 mg, rendimiento del 49 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (s, 1 H), 8,25 - 8,23 (m, 2H), 8,09 - 8,07 (m, 1 H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,63 - 7,59 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,33 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 3,93 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 470,10; encontrado: 471,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**Ejemplo 50****N'-Hidroxi-3-nitrobenzoimidamida**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 3-nitrobenzonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (5,5 g, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,96 (s, 1 H), 8,50 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 8,23 - 8,19 (m, 1 H), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,67 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 6,09 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ : 181,05; encontrado: 182,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

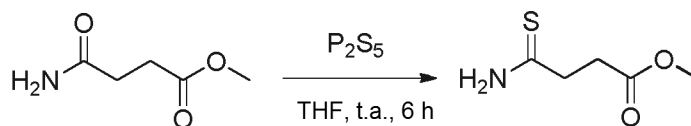
**15 3-(3-Nitrofenil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de N'-hidroxi-3-nitrobenzoimidamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (1,6 g, rendimiento del 56 %) y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,72 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1 H), 8,53 - 8,48 (m, 2H), 7,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ : 259,02; encontrado: 260,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

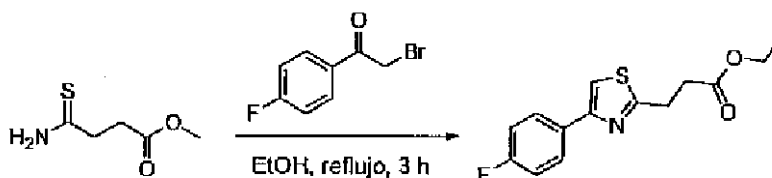
**3-(5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina**

25 Se añadieron ditionito sódico (1,61 g, 9,2 mmol) y una cantidad catalítica de bromuro de tetra-n-butilamonio (20 mg) a una solución de 3-(3-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (1,6 g, 6,1 mmol) en THF-H<sub>2</sub>O (30 ml, 1:1 v/v), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y supervisado por TLC (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 30-35 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (0,8 g, rendimiento del 57 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 - 7,49 (dt,  $J = 7,7$  Hz, 1,2 Hz, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,30 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 6,89 - 6,86 (ddd,  $J = 7,9$  Hz, 2,4 Hz, 0,9 Hz, 1 H), 3,87 (s a, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ : 229,05; encontrado: 230,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

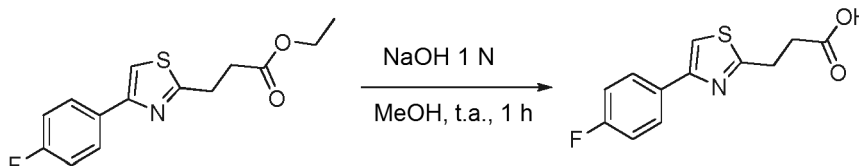
30

**4-Amino-4-tioxobutanoato de metilo**

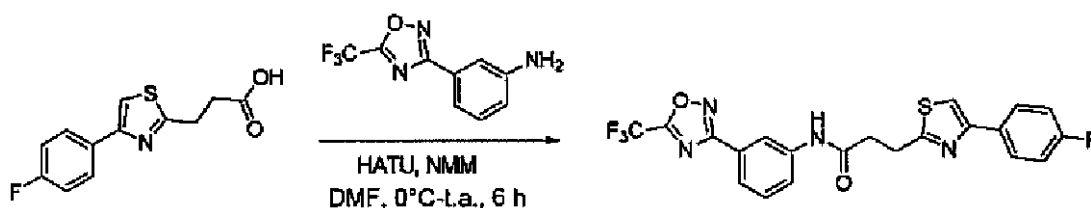
Se disolvió succinamato de metilo (2 g, 15,2 mmol) en THF seco (50 ml) y se añadió  $P_2S_5$  (3,4 g, 15,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y el filtrado transparente se concentró a presión reducida para conseguir el producto bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-amino-4-tioxobutanoato de metilo (1,25 g, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,27 (s a, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,96 - 2,85 (m, 4H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_5H_9NO_2S$ : 147,04; encontrado: 148,2 (M+H) $^+$ .

**3-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)propanoato de etilo**

Una mezcla de 4-amino-4-tioxobutanoato de metilo (0,3 g, 2,03 mmol) y 2-bromo-4-fluoroacetofenona (0,440 g, 2,03 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 8-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propanoato de etilo (0,45 g, en bruto, que contenía producto al 7 % de metil éster), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,28 (s, 1 H), 7,13 - 7,07 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 4,22 - 4,15 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,40 - 3,35 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 2,93 - 2,88 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 1,30 - 1,25 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{14}H_{14}FNO_2S$ : 279,07; encontrado: 280,2 (M+H) $^+$ .

**Ácido 3-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propanoico**

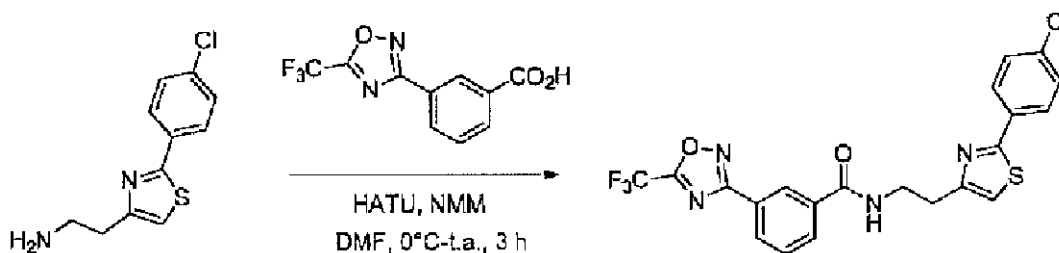
Se añadió NaOH 1 N (5 ml) a una solución enfriada con hielo de 3-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propanoato de etilo en bruto (450 mg, 1,61 mmol) en MeOH (5 ml) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó con EtOAc y el pH de la solución acuosa se ajustó a  $\sim 2$  usando HCl 1 N. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para producir ácido 3-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propanoico (320 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,29 (s a, 1 H), 7,99 - 7,96 (m, 2H), 7,93 (s, 1 H), 7,28 - 7,22 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 3,25 - 3,20 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 2,78 - 2,74 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{12}H_{10}FNO_2S$ : 251,04; encontrado: 252,2 (M+H) $^+$ .

**3-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-N-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida**

Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina y ácido 3-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propanoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (80 mg, rendimiento del 43 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s a, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,88 - 7,83 (m, 4H), 7,48 - 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,14 - 7,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 462,08; encontrado: 463,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 51

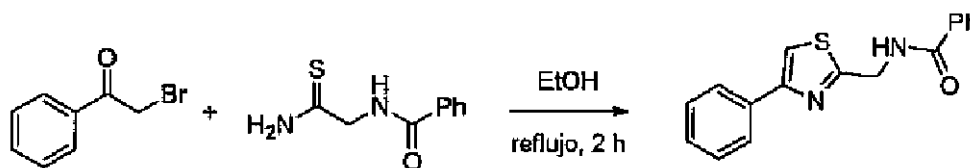
#### N-(2-(2-(4-Clorofenil)tiazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (40 mg, rendimiento del 22 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,27 - 8,25 (dt, J = 7,8 Hz, 1,3 Hz, 1 H), 8,09 - 8,07 (dt, J = 7,8 Hz, 1,4 Hz, 1 H), 7,89 - 7,87 (m, 2H), 7,68 (m, 1 H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,09 (s, 1 H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 478,05; encontrado: 479,0 (M+H)<sup>+</sup>.

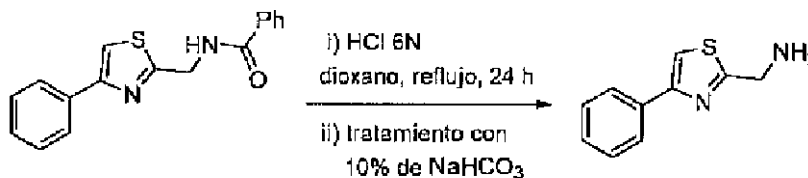
### Ejemplo 52

#### N-((4-Feniltiazol-2-il)metil)benzamida

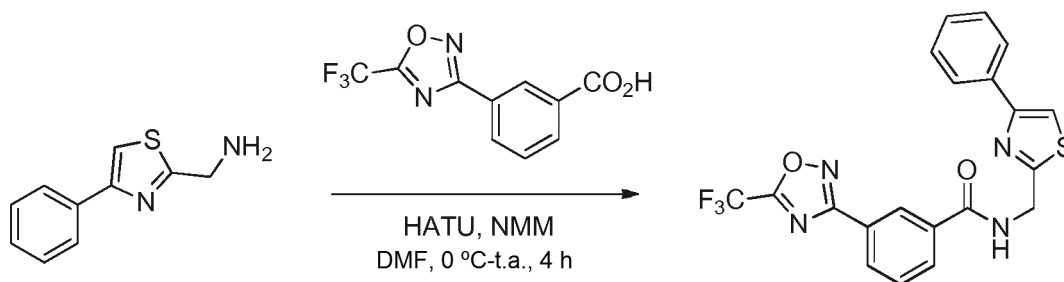


Una mezcla de N-(2-amino-2-tioxeetil)benzamida (300 mg, 1,54 mmol) y 2-bromoacetofenona (305 mg, 1,54 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción concentrada se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, y se concentró a presión reducida para producir N-((4-feniltiazol-2-il)metil)benzamida (0,4 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco, que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (s a, 1 H), 8,04 - 8,01 (dd, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz, 2H), 7,99 - 7,97 (m, 2H), 7,64 (s, 1 H), 7,56 - 7,52 (m, 4H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 5,34 (d, J = 6 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS: 294,08; encontrado: 295,0 (M+H)<sup>+</sup>.

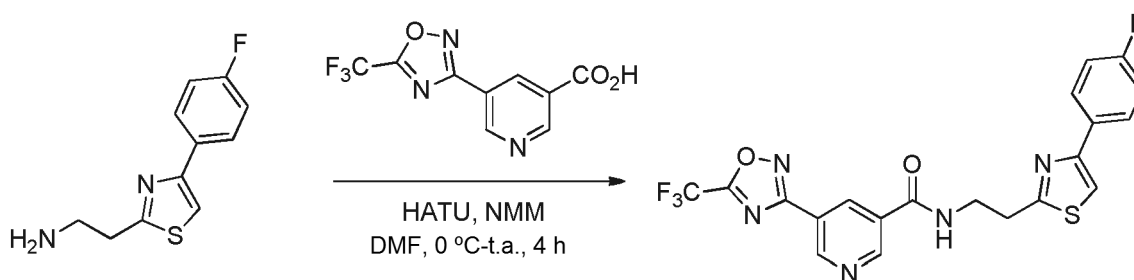
#### (4-Feniltiazol-2-il)metanamina



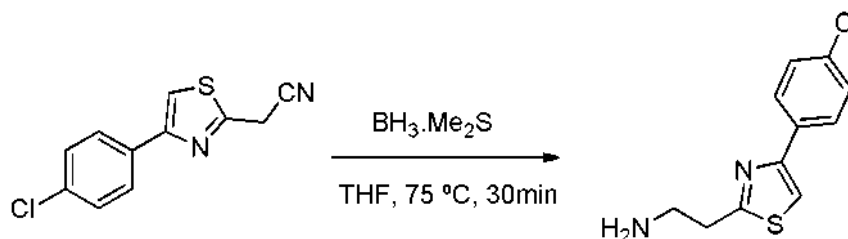
HCl 6 N (4,5 ml) se añadió a una solución de N-((4-feniltiazol-2-il)metil)benzamida (150 mg, 0,51 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h (reacción supervisado por TLC, eluyente CHCl<sub>3</sub>/Me-OH). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó después a pH ~9 usando NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para producir (4-feniltiazol-2-il)metanamina (75 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un líquido de color naranja, que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 3H), 7,36 - 7,31 (m, 1 H), 4,25 (s a, 2H), 3,79 - 3,75 (m, 1 H), 3,68 - 3,63 (m, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S: 190,06; encontrado: 191,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((4-Feniltiazol-2-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-feniltiazol-2-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (60 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (m, 1 H), 8,31 - 8,29 (dd, *J* = 7,8 Hz, 1,0 Hz, 1 H), 8,12 - 8,10 (m, 1 H), 7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 1 H), 7,23 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 5,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 430,07; encontrado: 431,0 (M+H)<sup>+</sup>.

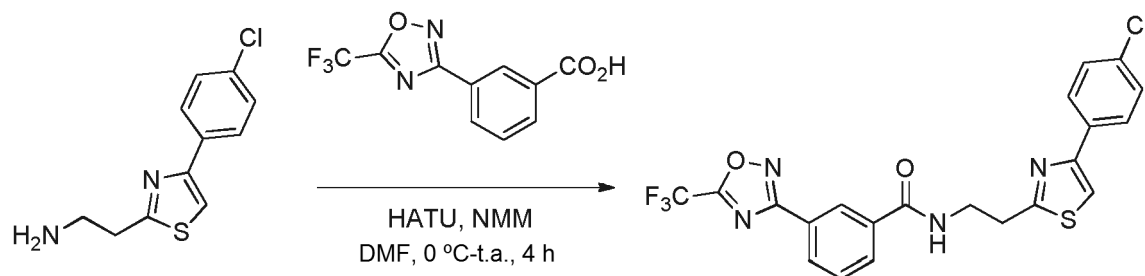
**Ejemplo 53****N-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (50 mg, rendimiento del 29 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 9,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,80 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,86 - 7,82 (m, 3H), 7,35 (s, 1 H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 4,05-4,00 (c, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,41 - 3,38 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 463,07; encontrado: 464,0 (M+H)<sup>+</sup>.

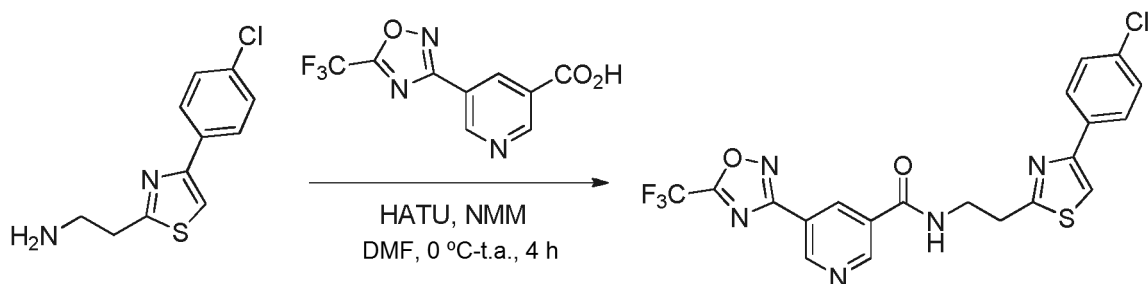
**Ejemplo 54****2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)etanamina**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (400 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>S: 238,03; encontrado: 239,0 (M+H)<sup>+</sup>.

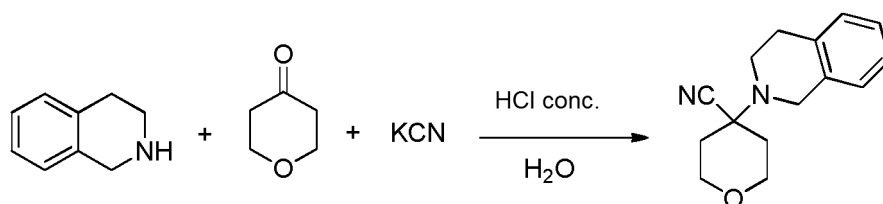


**N-(2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

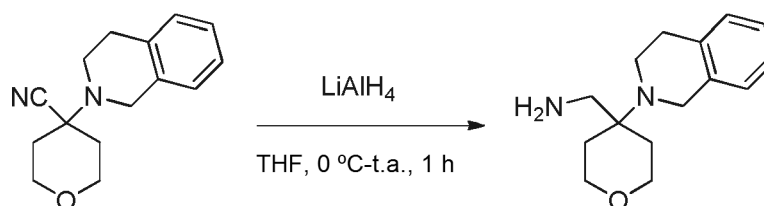
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (30 mg, rendimiento del 16 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,39 (s, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,02 - 3,97 (c, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,39 - 3,36 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 478,05; encontrado: 479,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 55****N-(2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

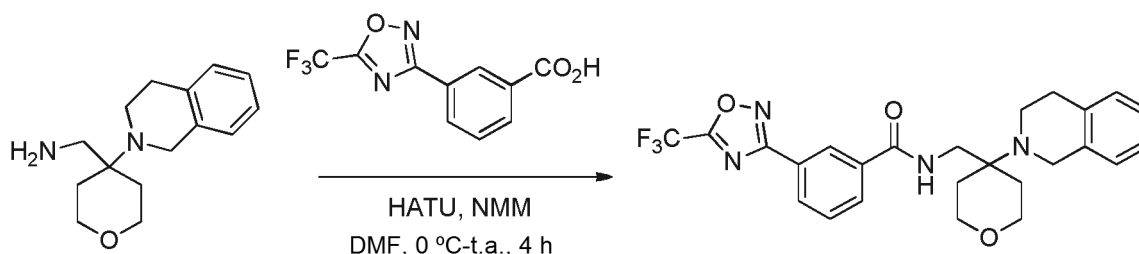
10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (65 mg, rendimiento del 35 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 9,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,80 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,82 - 7,80 (m, 3H), 7,41 (s, 1 H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 4,05-4,01 (c, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,43 - 3,40 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 479,04; encontrado: 480,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56****4-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

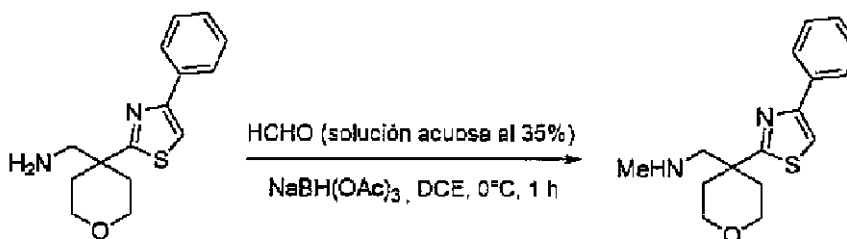
20 Se añadió 3,4,5,6-tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,37 g, 3,75 mmol) a una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,47 ml, 3,75 mmol) en HCl conc. (0,4 ml) diluido con agua enfriada con hielo (1,5 ml), seguido de una solución de KCN (0,24 g, 3,75 mmol) disuelta en agua (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 6% en éter de petróleo) para proporcionar 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (300 mg, rendimiento del 33 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 - 7,11 (m, 3H), 7,07 - 7,05 (m, 1H), 4,10 - 4,04 (dt, *J* = 12,3 Hz, 3,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 4H), 2,28 - 2,23 (dd, *J* = 13,3 Hz, 1,4 Hz, 2H), 1,93 - 1,84 (td, *J* = 12,4 Hz, 4,2 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: 242,14; encontrado: 243,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**(4-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

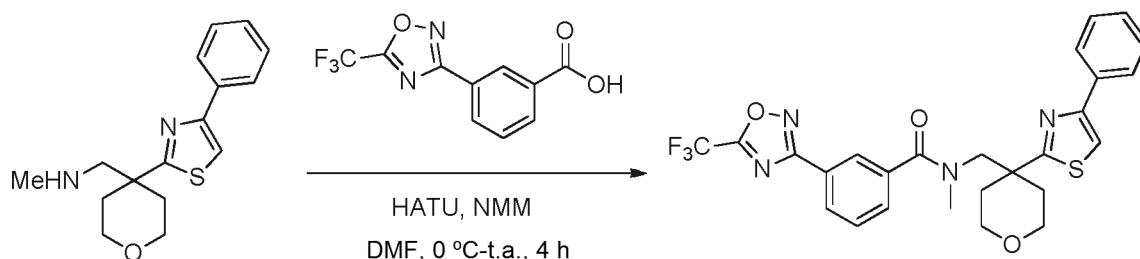
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (80 mg, rendimiento del 26 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15 - 7,12 (m, 3H), 7,06 - 7,03 (m, 1 H), 3,90 (s, 2H), 3,87 - 3,84 (m, 2H), 3,65 - 3,58 (ddd, *J* = 11,3 Hz, 8,1 Hz, 3,2 Hz, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 6H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,65 - 1,62 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: 246,17; encontrado: 247,2 (M+H)<sup>+</sup>.

***N*-((4-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (40 mg, rendimiento del 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1 H), 8,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,91 - 7,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,59 - 7,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 - 7,15 (m, 3H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 3,96 - 3,93 (m, 4H), 3,86 - 3,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,58 - 1,55 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: 486,19; encontrado: 487,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 57*****N*-Metil-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

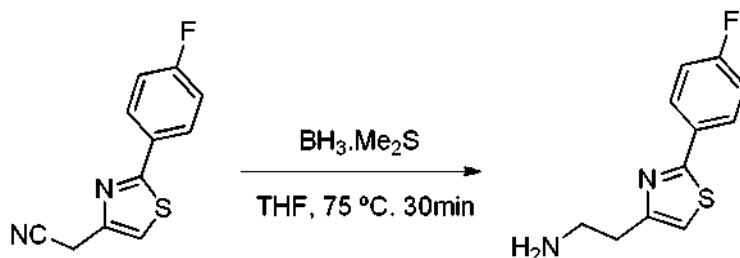
20 Se disolvió 4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (300 mg, 1,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió la solución de formalina (~0,1 ml, 35 %) a la solución, seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,16 g, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 45 min manteniendo la misma temperatura. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente MeOH al 10-20 % en CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar *N*-metil-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (120 mg, rendimiento del 38 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,48 (s, 1 H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,75 - 3,67 (ddd, *J* = 12,0 Hz, 8,9 Hz, 3,0 Hz, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 - 2,39 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS: 288,13; encontrado: 289,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-Metil-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de *N*-metil-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (30 mg, rendimiento del 14 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 - 8,09 (m, 2H), 7,96 - 7,94 (m, 2H), 7,57 - 7,55 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 3,99 - 3,96 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 2,23 - 2,16 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 528,14; encontrado: 529,2 (M+H)<sup>+</sup>.

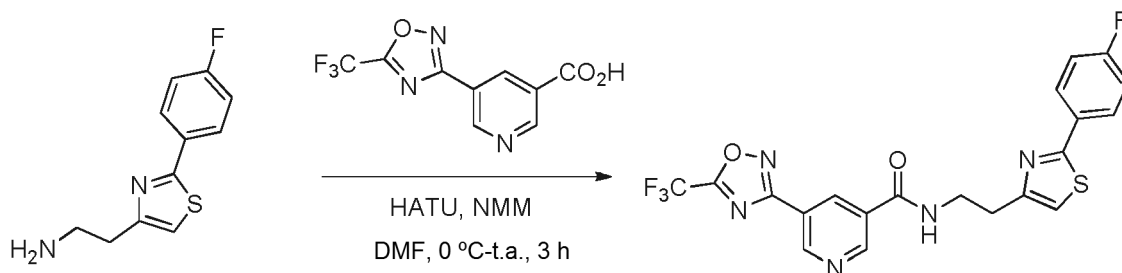
**Ejemplo 58**

- 10 **2-(2-(4-Fluorofenil)tiazol-4-il)etanamina**

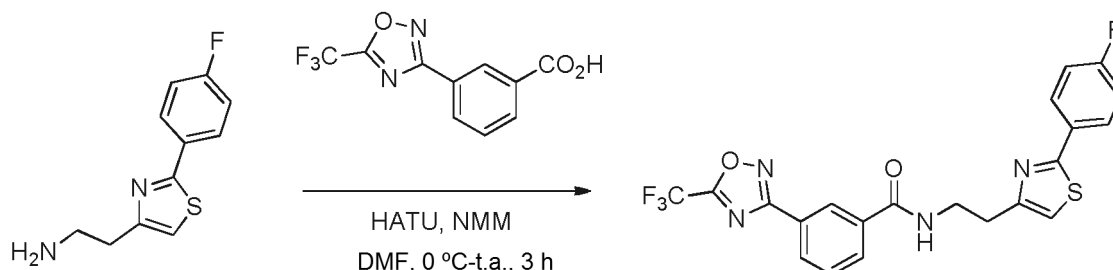


Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (150 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>S: 222,06; encontrado: 223,0 (M+H)<sup>+</sup>.

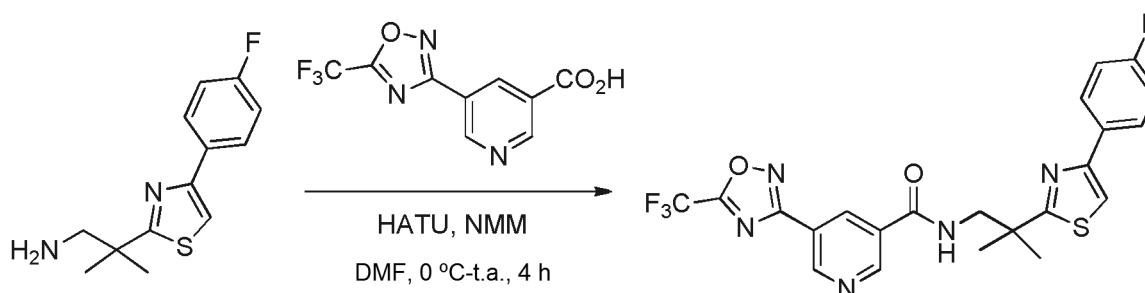
- 15 **N-(2-(2-(4-Fluorofenil)tiazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**



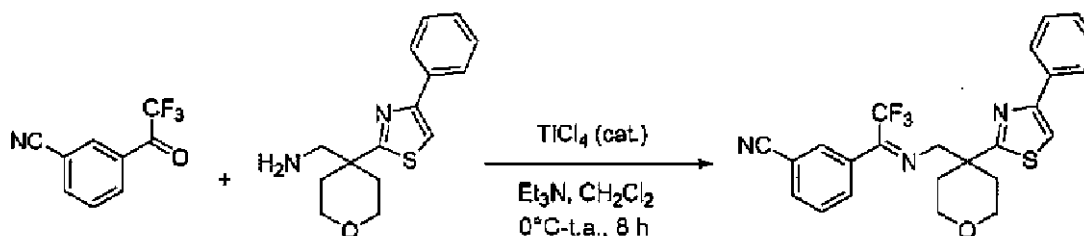
- 20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (30 mg, rendimiento del 17 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (s a, 1 H), 9,26 (s a, 1 H), 8,82 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,96 - 7,92 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 3H), 3,94 - 3,89 (m, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 463,07; encontrado: 464,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 59****N-(2-(2-(4-Fluorofenil)tiazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (60 mg, rendimiento del 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (t, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 8,27 - 8,24 (dt, *J* = 7,9 Hz, 1,3 Hz, 1 H), 8,09 - 8,06 (dt, *J* = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,70 (m, 1 H), 7,63 - 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,09 - 7,05 (m, 3H), 3,91 - 3,86 (m, 2H), 3,16 - 3,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 462,08; encontrado: 463,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 60****10 N-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (55 mg, rendimiento del 42 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,45 (s, 1H), 9,24 (s, 1 H), 8,79 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H), 7,85 - 7,81 (dd, *J* = 8,6 Hz, 5,4 Hz, 2H), 7,37 (s, 1 H), 7,10 - 7,06 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,57 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 491,10; encontrado: 492,0 (M+H)<sup>+</sup>.

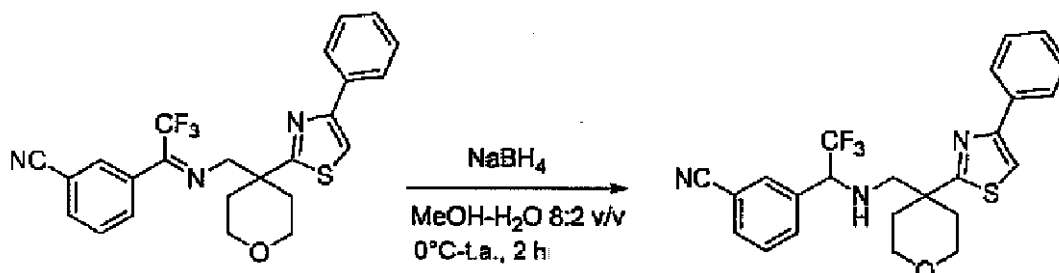
**Ejemplo 61****3-(2,2,2-Trifluoro-1-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)imino)etil)benzonitrilo**

20 Se añadió trietilamina (1,0 ml, 2,7 mmol) a una solución de 3-ciano-2,2,2-trifluoroacetofenona (0,48 g, 2,4 mmol) y (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,66 g, 2,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 ml), seguido de una solución de tetracloruro de titanio CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,2 ml, 1,2 mmol, solución 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 8 h. La reacción se concentró a presión reducida y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para conseguir 3-(2,2,2-trifluoro-1-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)imino)etil)benzonitrilo (0,6 g, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88-7,85 (m, 2H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,23 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,93 - 3,88 (dt, *J* = 11,9 Hz, 4,0 Hz, 2H), 3,66 - 3,62 (m, 4H), 2,43 - 2,40 (m, 2H), 2,15 - 2,00 (ddd, *J* = 14,1 Hz, 10,3 Hz, 4,3 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para

25

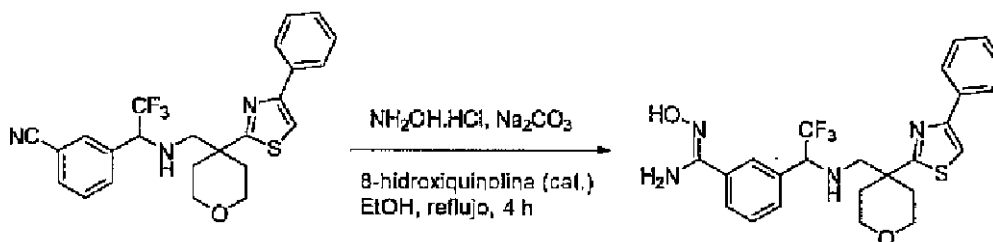
$C_{24}H_{20}F_3N_3OS$ : 455,13; encontrado: 456,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**3-(2,2,2-Trifluoro-1-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)etil)benzonitrilo**



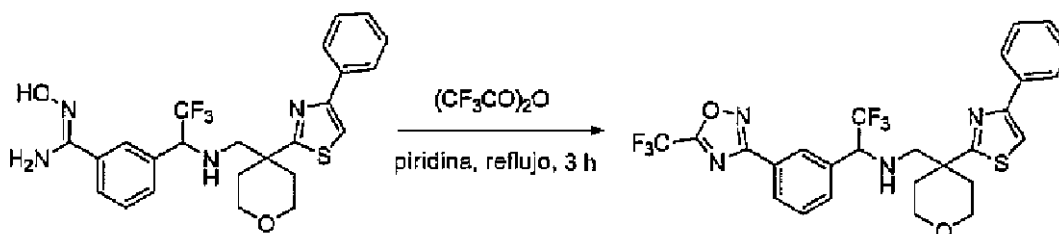
Se disolvió 3-(2,2,2-trifluoro-1-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)imino)etil)benzonitrilo (600 mg, 1,3 mmol) en MeOH-H<sub>2</sub>O (20 ml, 8:2 v/v) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones a esta solución, borohidruro sódico (250 mg, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, y después se inactivó con agua y se concentró a presión reducida para retirar el MeOH. La mezcla acuosa se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 15-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(2,2,2-trifluoro-1-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)etil)benzonitrilo (300 mg, rendimiento del 50 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (dt, *J* = 7,6 Hz, 1,4 Hz, 1 H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,50 (s, 1 H), 7,47 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,36 (m, 1 H), 4,16 - 4,03 (m, 1 H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 2,76 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 2,01 - 1,92 (ddd, *J* = 13,5 Hz, 9,0 Hz, 4,1 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{24}H_{22}F_3N_3OS$ : 457,14; encontrado: 458,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N'-Hidroxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)etil)benzimidamida**



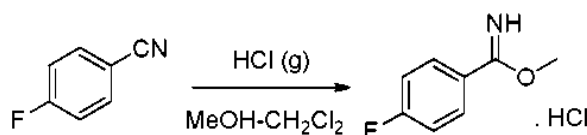
Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 3-(2,2,2-trifluoro-1-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)etil)benzoimidamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (300 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{24}H_{25}F_3N_4O_2S$ : 490,17; encontrado: 491,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**2,2,2-Trifluoro-N-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanamina**

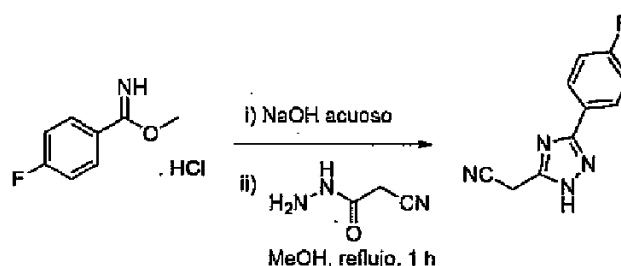


Este compuesto se sintetizó a partir del ácido N'-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoro-1-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)etil)benzoimidamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (70 mg, rendimiento del 20 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,11-8,09 (dt, *J* = 7,2 Hz, 1,7 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,85 - 7,83 (m, 2H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,47 (s, 1 H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 1 H), 4,15 - 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,99 - 2,96 (m, 1 H), 2,86 - 2,83 (m, 1 H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (ddd, *J* = 13,4 Hz, 9,0 Hz, 4,0 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{26}H_{22}F_6N_4O_2S$ : 568,14; encontrado: 569,2 (M+H)<sup>+</sup>.

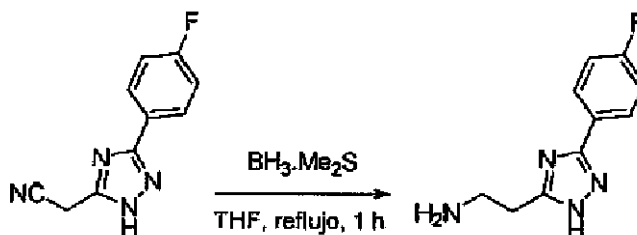
30

**Ejemplo 62****Clorhidrato de 4-fluorobenzoimidato de metilo**

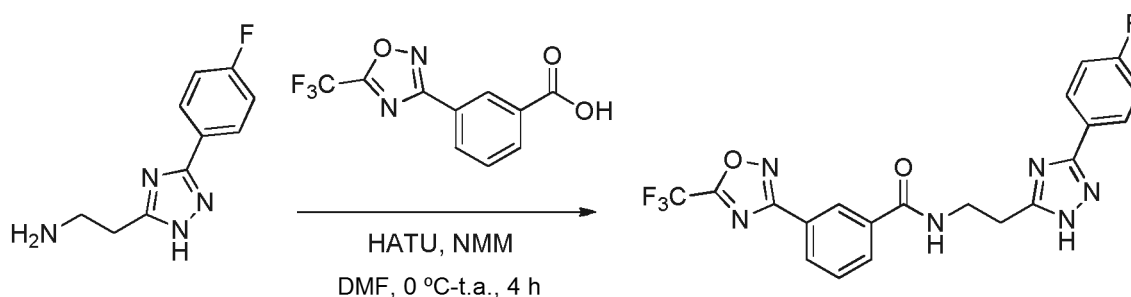
5 Se burbujeó HCl seco (g) a través de una solución de 4-fluorobenzonitrilo (5,0 g, 0,041 mol) en MeOH seco-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml, 1:1 v/v) hasta la saturación. La solución transparente se mantuvo a 0 °C durante 2 días para cristalizar 4-fluorobenzoimidato de metilo en forma de una sal clorhidrato, que se aisló por filtración (2,8 g, rendimiento del 36 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,38 (s, 1 H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 3,06 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FNO: 153,06; encontrado: 154,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetonitrilo**

10 Se añadieron 2-cianoacetohidrazida (172 mg, 1,74 mmol) y NaOH (66 mg, 1,66 mmol) a una solución de clorhidrato de 4-fluorobenzoimidato de metilo (300 mg, 1,58 mmol) en MeOH seco (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 20-25 % en éter de petróleo) para producir 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetonitrilo (150 mg, rendimiento del 47 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 4,11 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>4</sub>: 202,07; encontrado: 203,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanamina**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (40 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>: 206,10; encontrado: 207,2 (M+H)<sup>+</sup>.

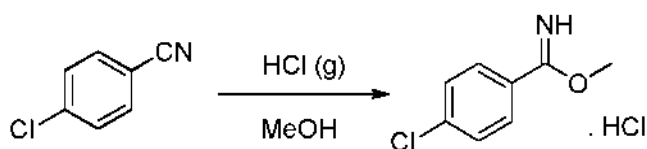
**N-(2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

25

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (11 mg, rendimiento del 13 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (s, 1 H), 8,26 - 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,07 - 8,03 (m, 3H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,01 - 3,96 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 3,24 - 3,21 (d, J = 6,1 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 446,11; encontrado: 447,2 (M+H)<sup>+</sup>.

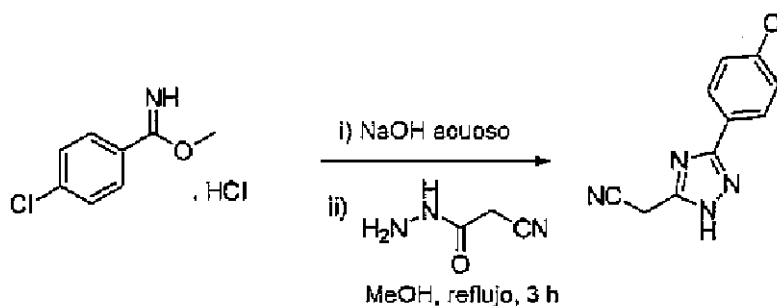
### Ejemplo 63

#### Clorhidrato de 4-clorobenzoimidato de metilo



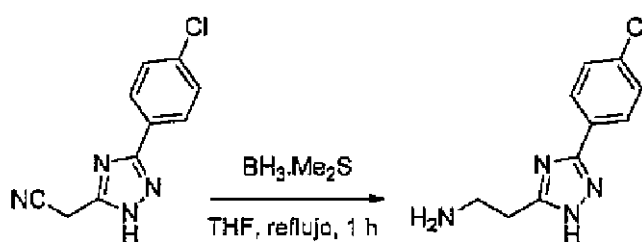
Este compuesto se sintetizó a partir de 4-clorobenzonitrilo como se describió en el ejemplo 62 etapa 1 (3,5 g, 47 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,38 (s, 1 H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 3,06 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO: 169,02; encontrado: 170,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 2-(3-(4-Clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetonitrilo

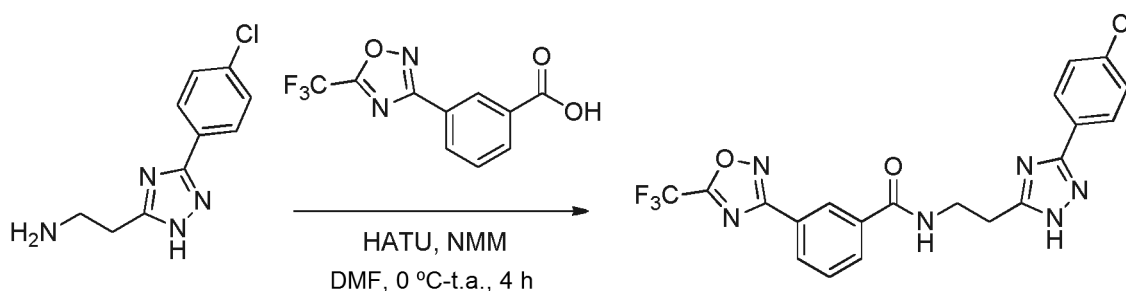


Este compuesto se sintetizó a partir de clorhidrato de 4-clorobenzoimidato de metilo como se describió en el ejemplo 62 etapa 2 (200 mg, rendimiento del 38 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87-7,84 (m, 1 H), 7,63 - 7,60 (m, 1 H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 3,96 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>: 218,04; encontrado: 219,0 (M+H)<sup>+</sup>.

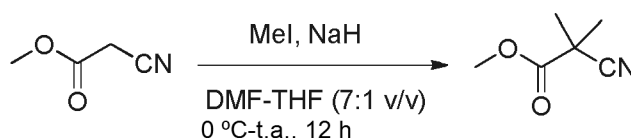
#### 2-(3-(4-Clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanamina



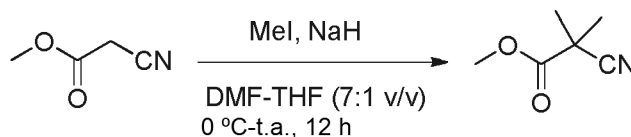
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (90 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>: 222,07; encontrado: 223,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(3-(4-Clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

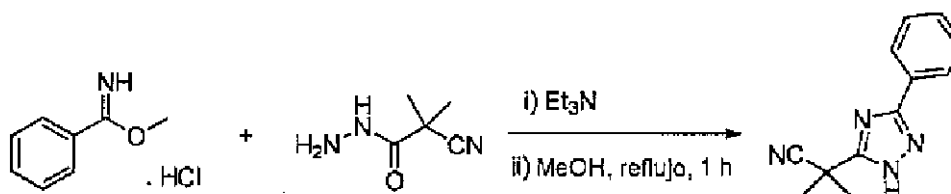
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (15 mg, rendimiento del 13 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (s, 1 H), 8,28 - 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,09 - 8,06 (m, 1 H), 8,02 - 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,65 - 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,56 - 7,53 (m, 1 H), 7,42 - 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,03 - 3,96 (c, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,25 - 3,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 462,08; encontrado: 463,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 64****10 2-Ciano-2-metilpropanoato de metilo**

Se añadió en porciones NaH (15,5 g, dispersión al 60 % en aceite) durante 10 min a la solución de cianoacetato de etilo (20 g, 0,177 mol) en DMF seca (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (28 ml, 0,44 mol) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc; la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-ciano-2-metilpropanoato de metilo (12 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**20 2-Ciano-2-metilpropanohidrazida**

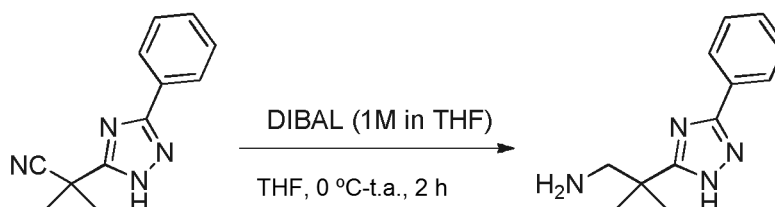
Se añadió hidrazina hidratada (1,8 ml, 35 mmol) a una solución de 2-ciano-2-metilpropanoato de metilo (5,0 g, 35,0 mmol) en EtOH (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (supervisado por TLC, eluyente éter de petróleo : EtOAc 7:3 v/v). La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró el precipitado formado. El filtrado transparente se concentró a presión reducida para conseguir 2-ciano-2-metilpropanohidrazida (1,75 g, rendimiento del 38 %), que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 127,07; encontrado: 128,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-Metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propanonitrilo**



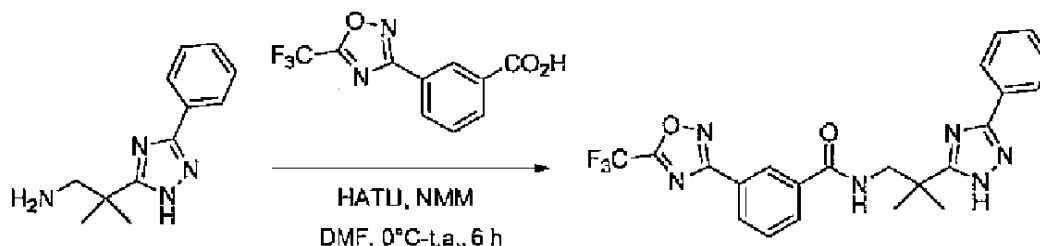
Se añadieron 2-ciano-2-metilpropanohidrazida (100 mg, 0,78 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,1 ml, 0,86 mmol) a una solución de clorhidrato de benzoimidato de metilo (100 mg, 0,58 mmol) en MeOH seco (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 15 % en éter de petróleo) para conseguir 2-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propanonitrilo (80 mg, rendimiento del 51 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ 7,98 - 7,95 (m, 2H), 7,52 - 7,50 (m, 3H), 1,82 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>: 212,11; encontrado: 213,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### 2-Metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propan-1-amina



Se añadió DIBAL-H (0,75 ml, 0,75 mmol, 1 M en THF) a una solución de 2-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propanonitrilo (80 mg, 0,37 mmol) en THF seco (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propan-1-amina (70 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>: 216,14; encontrado: 217,2 (M+H)<sup>+</sup>.

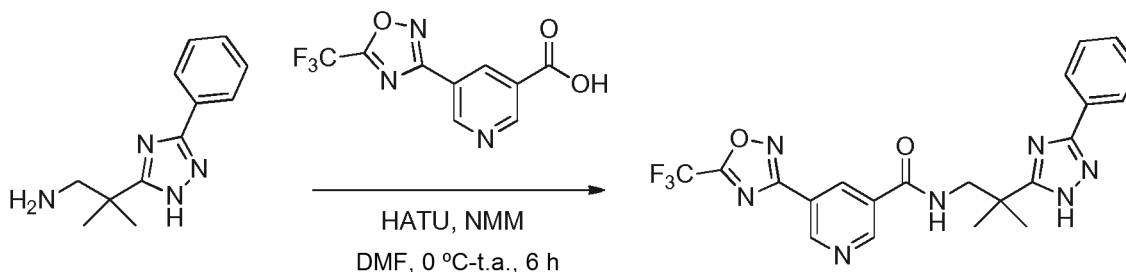
### N-(2-Metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (35 mg, rendimiento del 25 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,06 - 7,97 (m, 3H), 7,71 - 7,67 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 1,54 - 1,51 (m, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 456,15; encontrado: 457,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 65

### N-(2-Metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida

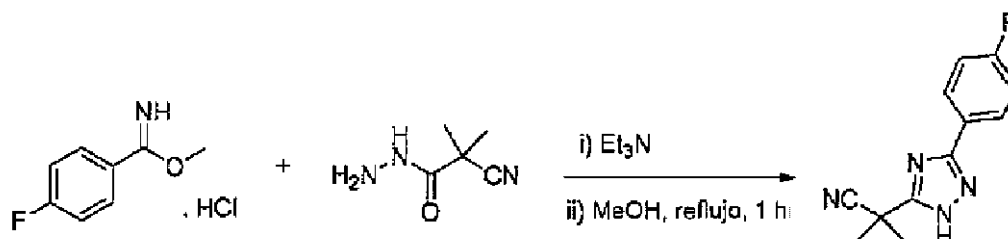


Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (20 mg, rendimiento del 23 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,37 (m, 1 H), 9,16 (m, 1H), 8,84 - 8,13 (m, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 1,54 (m, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 457,15; encontrado: 458,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

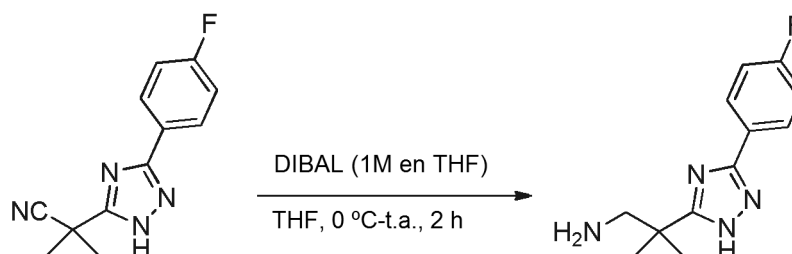
## Ejemplo 66

## 2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo



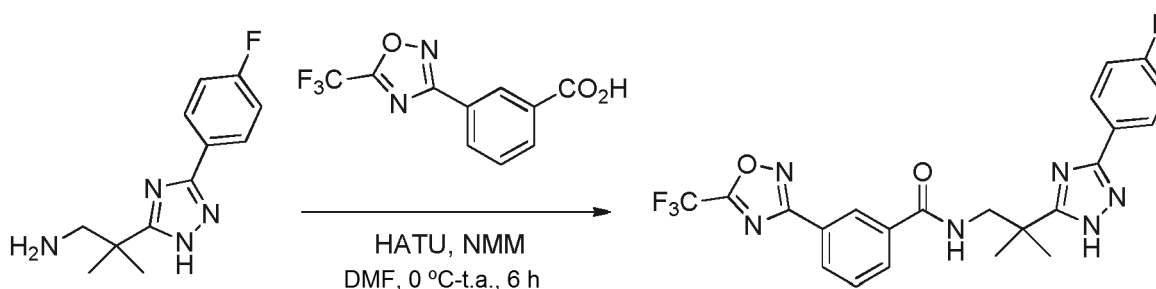
- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-ciano-2-metilpropanohidrazida y clorhidrato de 4-fluorobenzimidato de metilo como se describió en el ejemplo 64 etapa 3 (300 mg, rendimiento del 70 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 1,81 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>: 230,10; encontrado: 231,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropan-1-amina



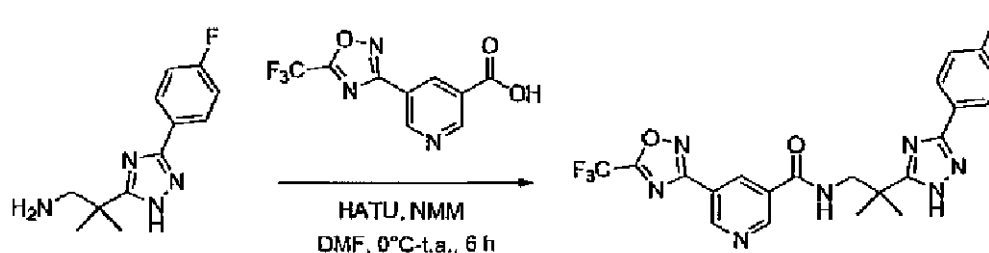
- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 64 etapa 4 (200 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>: 234,13; encontrado: 235,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## N-(2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

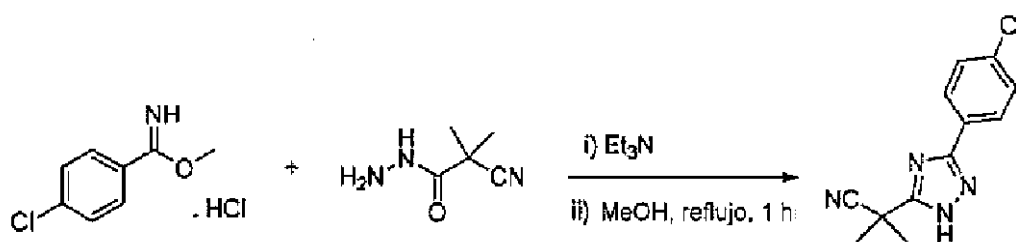


- 15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (12 mg, rendimiento del 7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,54 (s, 1 H), 8,29 - 8,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,05 - 8,03 (m, 3H), 7,71 - 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,27-7,13 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,53 - 1,50 (m, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 474,14; encontrado: 475,2 (M+H)<sup>+</sup>.

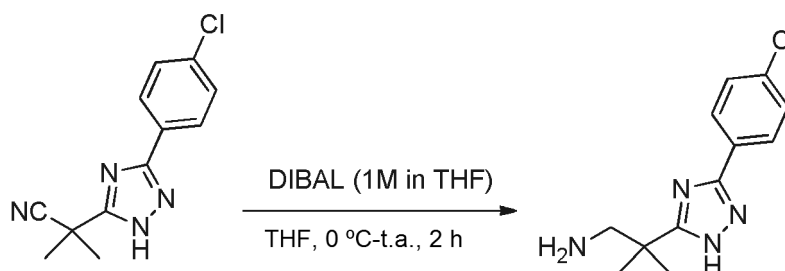
20

**Ejemplo 67*****N*-(2-(3-(4-Fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

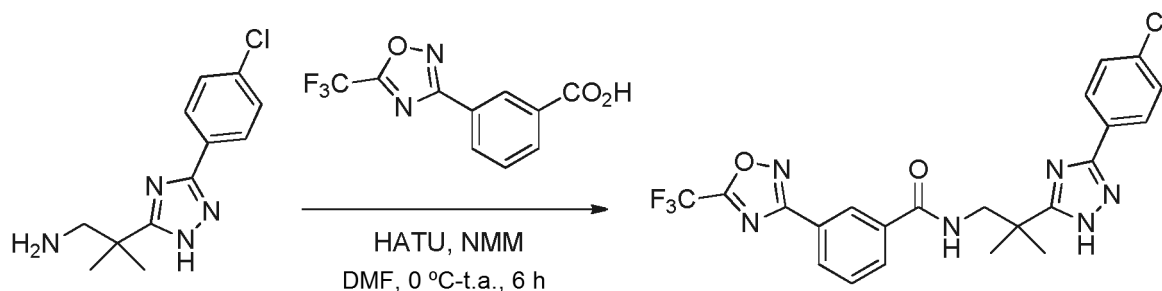
- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (20 mg, rendimiento del 11 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9,38 - 9,37 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1 H), 9,15 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 8,82 (m, 1 H), 8,06 - 8,02 (m, 2H), 7,21 - 7,17 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,53 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 475,14; encontrado: 476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 68****10 2-(3-(4-Clorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo**

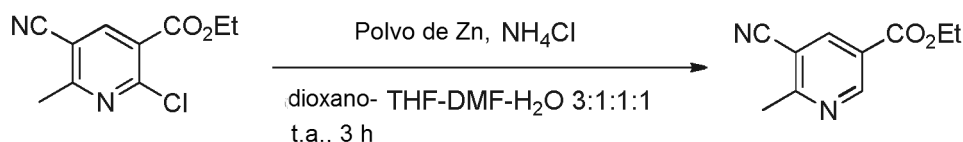
- Este compuesto se sintetizó a partir de 2-ciano-2-metilpropanohidrazida y clorhidrato de 4-clorobenzoimidato de metilo como se describió en el ejemplo 64 etapa 3 (220 mg, rendimiento del 55 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,93 - 7,91 (m, 2H), 7,47 - 7,45 (m, 2H), 1,86 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>: 246,07; encontrado: 245,2 (M-H)<sup>-</sup>.

**15 2-(3-(4-Clorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropan-1-amina**

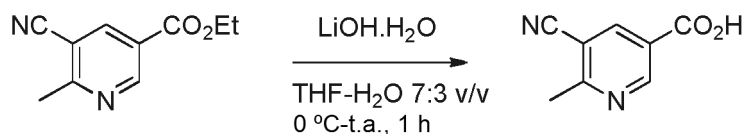
- Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 64 etapa 4 (140 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>: 250,10; encontrado: 251,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(3-(4-Clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

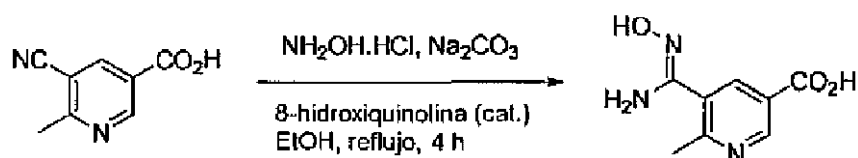
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (15 mg, rendimiento del 8 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 1 H), 8,30 - 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,14 - 8,12 (m, 1 H), 8,06 - 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,93 (s a, 1 H), 7,67 - 7,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,43 - 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,83 - 3,82 (m, 2H), 1,56 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 490,11; encontrado: 491,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 69****5-ciano-6-metilnicotinato de etilo**

10 Se añadió cloruro de amonio (3,58 g, 66,7 mmol en 10 ml de agua) a una solución de 2-cloro-5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (1,0 g, 4,4 mmol) en dioxano-THF-DMF (50 ml, 3:1:1), seguido de polvo de cinc (2,3 g, 35,6 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado transparente de la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (230 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1H), 4,47 - 4,42 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,45 - 1,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 190,07; encontrado: 191,2 (M+H)<sup>+</sup>.

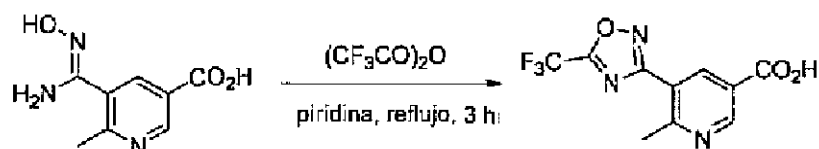
**20 Ácido 5-ciano-6-metilnicotínico**

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-ciano-6-metilnicotinato de etilo como se describió en el ejemplo 43 etapa 2 (150 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,77 (s a, 1 H), 9,13 - 9,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,61 - 8,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 2,74 (s, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 162,04; encontrado: 161,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ácido 5-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-6-metilnicotínico**

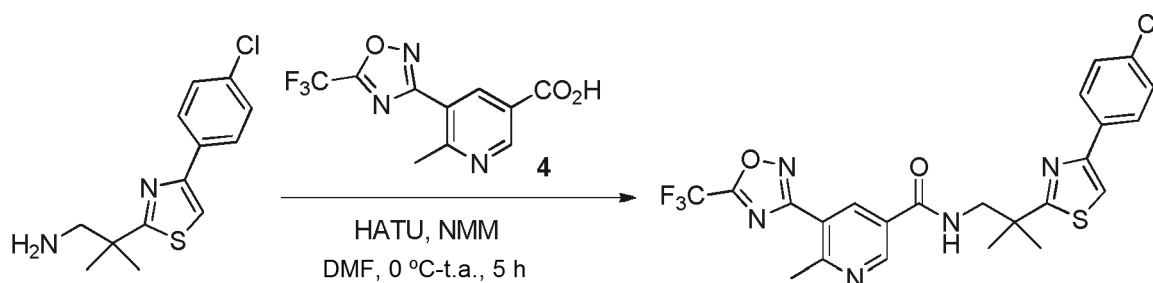
Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-ciano-6-metilnicotínico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (130 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_8H_9N_3O_3$ : 195,06; encontrado: 196,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ácido 6-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico



Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)-6-metilnicotínico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (25 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13,71 (s a, 1 H), 9,14 - 9,13 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 8,69 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 2,86 (s, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{10}H_6F_3N_3O_3$ : 273,04; encontrado: 274,0 (M+H)<sup>+</sup>.

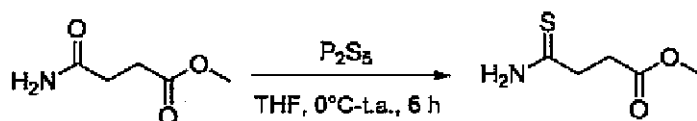
#### 10 N-(2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-6-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 6-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (28 mg, rendimiento del 59 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,11 (s a, 1 H), 8,80 (s a, 1 H), 8,07 (s a, 1 H), 7,79 - 7,77 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,43 (s, 1 H), 7,35-7,33 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,86 - 3,84 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,57 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_2S$ : 521,09; encontrado: 522,0 (M+H)<sup>+</sup>.

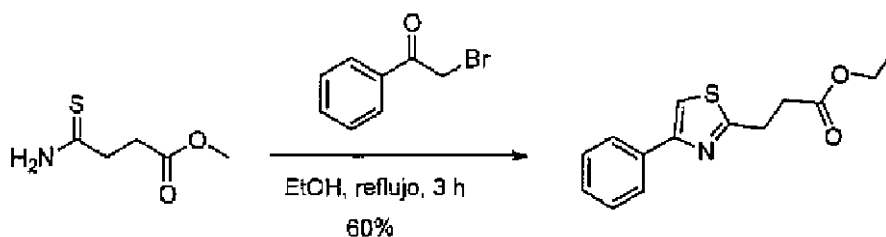
### Ejemplo 70

#### 4-Amino-4-tioxobutanoato de metilo



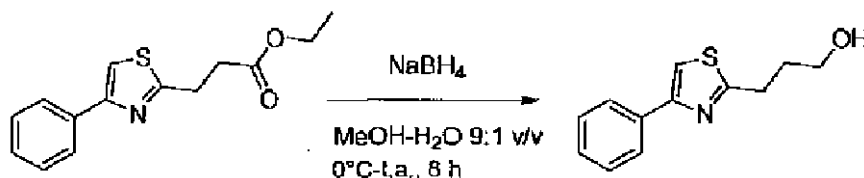
Una solución de succinato de metilo (2,5 g, 0,019 mol) en THF (60 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió  $P_2S_5$  (4,2 g, 0,019 mol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 35-40 % en éter de petróleo) para proporcionar metil 4-amino-4-tioxobutanoato (1,6 g, rendimiento del 57 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,49 (s a, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 4H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_5H_9NO_2S$ : 147,04; encontrado: 248,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 3-(4-Feniltiazol-2-il)propanoato de etilo



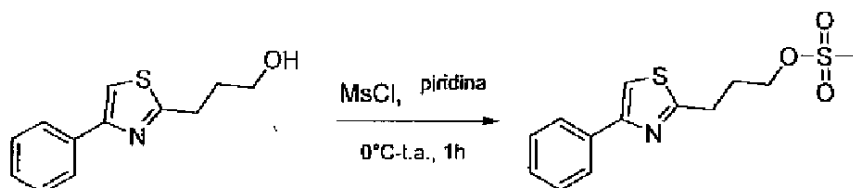
Una mezcla de 2-bromo acetofenona (2,1 g, 10,55 mmol) y 4-amino-4-tioxobutanoato de metilo (1,6 g, 10,86 mmol) en EtOH (15 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(4-feniltiazol-2-il)propanoato de etilo (1,1 g, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco, que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 4,22- 4,15 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,41 - 3,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,94 - 2,89 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,30 - 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S: 261,08; encontrado: 262,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3-(4-Feniltiazol-2-il)propan-1-ol



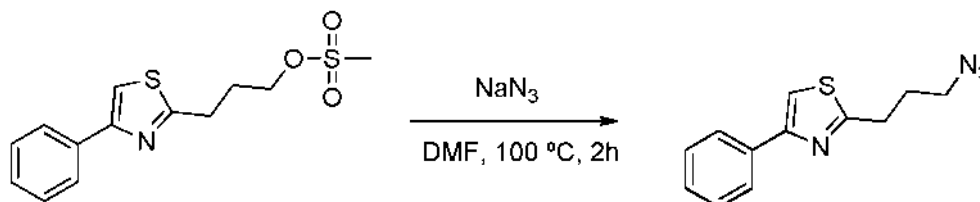
Una solución de 3-(4-feniltiazol-2-il)propanoato de etilo (0,5 g, 1,91 mmol) en MeOH-H<sub>2</sub>O (10 ml, 9:1 v/v) se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (0,29 g, 7,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 8 h. La mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(4-feniltiazol-2-il)propan-1-ol (0,4 g, rendimiento del 95 %) en forma de un líquido incoloro, que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 - 7,85 (m, 2H), 7,44- 7,40 (m, 2H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 3,83 - 3,81 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,24 - 3,21 (m, 3H), 2,14 - 2,08 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NOS: 219,07; encontrado: 220,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Metasulfonato de 3-(4-feniltiazol-2-il)propilo

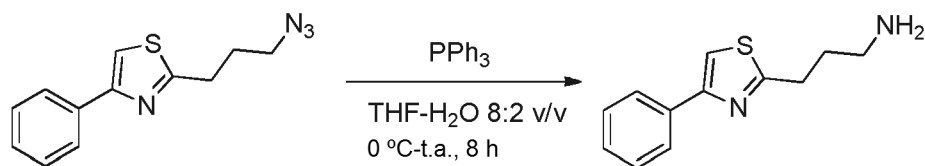


Una solución de 3-(4-feniltiazol-2-il)propan-1-ol (0,4 g, 1,82 mmol) en piridina seca (8 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,43 ml, 5,47 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se inactivó con agua enfriada con hielo. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de 3-(4-feniltiazol-2-il)propilo (0,4 g, rendimiento del 74 %) en forma de un líquido amarillo pálido, que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,46- 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 4,42-4,38 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,24 - 3,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 297,05; encontrado: 298,0 (M+H)<sup>+</sup>.

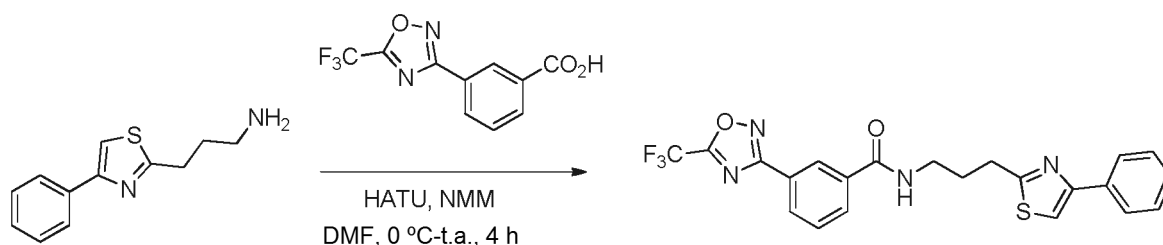
### 2-(3-Azidopropil)-4-feniltiazol



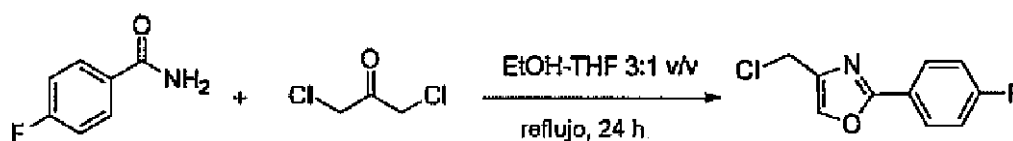
Se añadió azida sódica (263 mg, 4,05 mmol) a una solución de metanosulfonato de 3-(4-feniltiazol-2-il)propilo (0,4 g, 1,35 mmol) en DMF seca (8 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(3-azidopropil)-4-feniltiazol (0,3 g, rendimiento del 91 %) en forma de un líquido de color naranja pálido, que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,46- 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,20 - 3,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S: 244,08; encontrado: 245,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**3-(4-Feniltiazol-2-il)propan-1-amina**

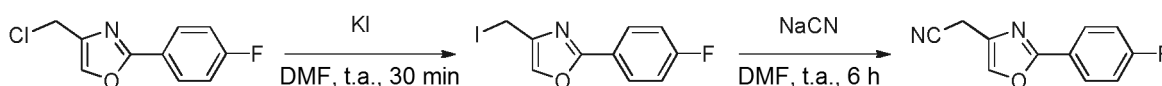
Se añadió trifetilfosfina (485 mg, 1,85 mmol) a una solución de 2-(3-azidopropil)-4-feniltiazol (0,3 g, 1,23 mmol) en THF-H<sub>2</sub>O (10 ml, 8:2 v/v) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 8 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con HCl 1,5 N y la fase acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~8-9 usando una solución al 10 % de NaOH y el producto orgánico se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(4-feniltiazol-2-il)propan-1-amina (240 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un líquido amarillo pálido, que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S: 218,09; encontrado: 219,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(3-(4-Feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(4-feniltiazol-2-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (100 mg, rendimiento del 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 1 H), 7,80 - 7,78 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 1 H), 7,34 - 7,29 (m, 4H), 3,70 - 3,66 (c, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,27 - 3,23 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 458,10; encontrado: 459,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71****4-(Clorometil)-2-(4-fluorofenil)oxazol**

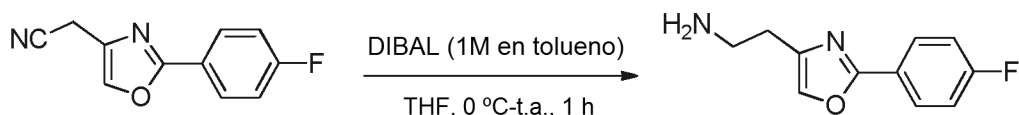
Una mezcla de 4-fluorobenzamida (2,5 g, 17,9 mmol) y 1,3-dicloroacetona (2,7 g, 21,6 mmol) en EtOH-THF (20 ml-10 ml) se calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub>. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 6-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)oxazol (1,2 g, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,70 (m, 1 H), 7,19-7,13 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,58 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FCINO: 211,02; encontrado: 212,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo**

Se añadió KI (3,14 g, 18,9 mmol) a una solución de 4-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)oxazol (1,0 g, 4,7 mmol) en DMF seca (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se diluyó con EtOAc, y se lavó

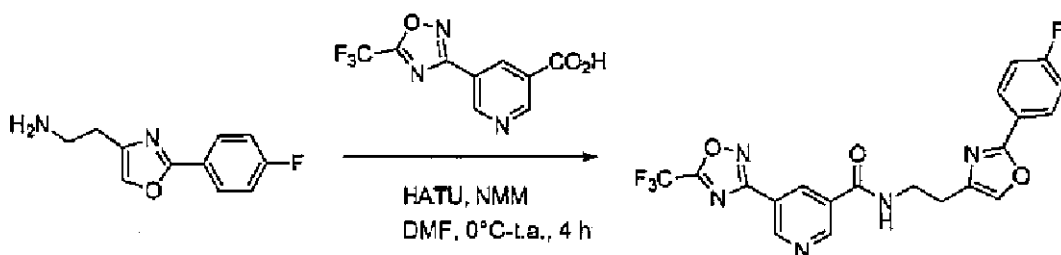
con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar 2-(4-fluorofenil)-4-(yodometil)oxazol en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió cianuro sódico (0,46 g, 9,4 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se inactivó con agua. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo (0,75 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,73 (m, 1 H), 7,20 - 7,14 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O: 202,05; encontrado: 203,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)etanamina



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 64 etapa 4 (120 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional.

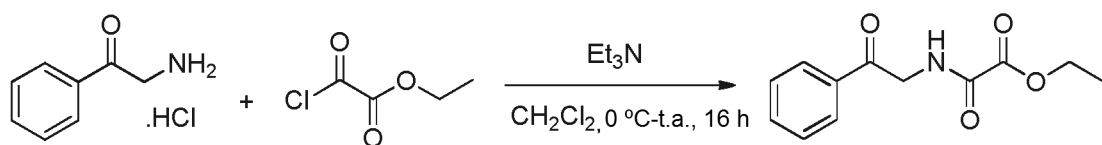
#### N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (55 mg, rendimiento del 46 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,89 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,81 (s, 1 H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 3,78-3,75 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,97 - 2,94 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 447,10; encontrado: 448,2 (M+H)<sup>+</sup>.

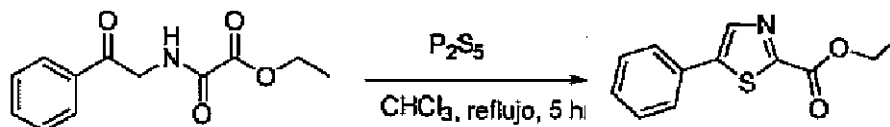
#### Ejemplo 72

##### 2-Oxo-2-((2-oxo-2-feniletil)amino)acetato de etilo

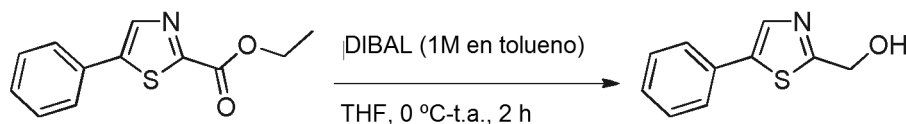


Se añadió trietilamina (36 ml, 262,1 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-aminoacetofenona (15,0 g, 87,39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (300 ml), seguido de cloroacetato de etilo (10 ml, 87,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 20-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-oxo-2-((2-oxo-2-feniletil)amino)acetato de etilo (13,5 g, rendimiento del 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (s, 1 H), 8,02 - 8,00 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 1 H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 4,85 - 4,84 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,44 - 4,39 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,44-1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: 235,08; encontrado: 236,2 (M+H)<sup>+</sup>.

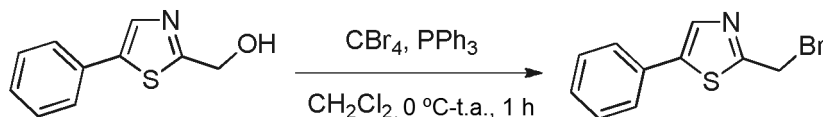


**5-Feniltiazol-2-carboxilato de etilo**

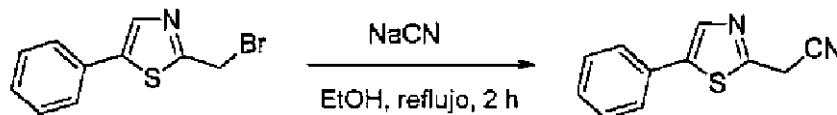
Se añadió  $P_2S_5$  (25,5 g, 114,7 mmol) a una solución de 2-oxo-2-((2-oxo-2-feniletíl)amino)acetato de etilo (13,5 g, 57,39 mmol) en  $CHCl_3$  seco (150 ml), y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el producto orgánico se extrajo con  $CHCl_3$ . Los extractos combinados se lavaron con  $H_2O$  y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-feniltiazol-2-carboxilato de etilo (10 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 4,53 - 4,47 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,49 - 1,45 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{12}H_{11}NO_2S$ : 233,05; encontrado: 234,0 (M+H) $^+$ .

**(5-Feniltiazol-2-il)metanol**

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-feniltiazol-2-carboxilato de etilo como se describió en el ejemplo 64 etapa 4 (3,5 g, rendimiento del 71 %) y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,89 (s, 1 H), 7,57 - 7,54 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 4,97 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{10}H_9NOS$ : 191,04; encontrado: 192,2 (M+H) $^+$ .

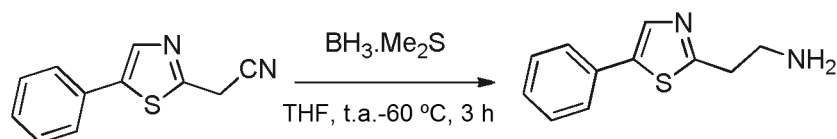
**2-(Bromometil)-5-feniltiazol**

Se añadieron  $CBr_4$  (8,65 g, 26,1 mmol) y  $Ph_3P$  (5,1 g, 19,6 mmol) a una solución de (5-feniltiazol-2-il)metanol (2,5 g, 13,07 mmol) en  $CH_2Cl_2$  seco (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico y se filtró. El filtrado transparente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 5-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(bromometil)-5-feniltiazol (2 g, rendimiento del 60 %). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,89 (s, 1 H), 7,57 - 7,55 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 4,76 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{10}H_9BrNS$ : 254,95; encontrado: 256,0 (M+H) $^+$ .

**2-(5-Feniltiazol-2-il)acetonitrilo**

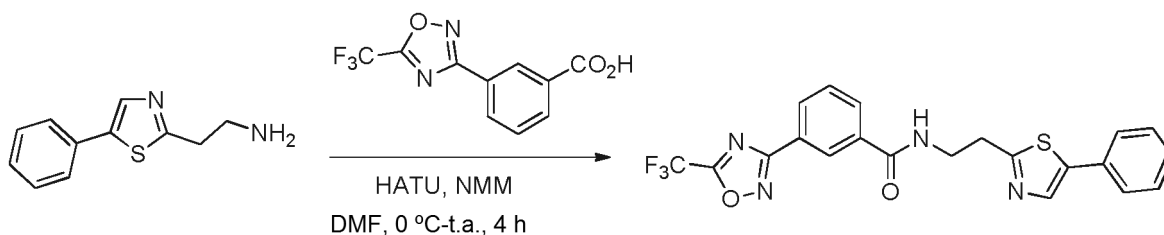
Se añadió NaCN (0,46 g, 9,4 mmol) a una solución de 2-(bromometil)-5-feniltiazol (2,0 g, 7,87 mmol) EtOH seco (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 2 h y después se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con  $H_2O$  y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(5-feniltiazol-2-il)acetonitrilo (350 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (s, 1 H), 7,56 - 7,54 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 4,15 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{11}H_8N_2S$ : 200,04; encontrado: 201,2 (M+H) $^+$ .

35

**2-(5-Feniltiazol-2-il)etanamina**

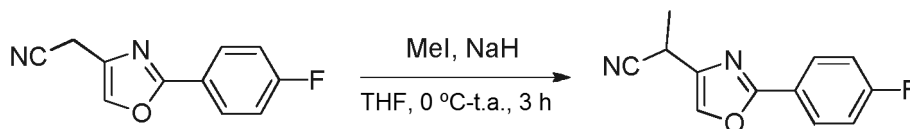
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(5-feniltiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (100 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ : 204,07; encontrado: 205,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

5

**N-(2-(5-Feniltiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(5-feniltiazol-2-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (7 mg, rendimiento del 5 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,60 - 8,59 (t,  $J = 1,4$  Hz, 1 H), 8,31 - 8,28 (dt,  $J = 7,8$  Hz, 1,4 Hz, 1 H), 8,08 - 8,05 (dt,  $J = 7,9$  Hz, 1,3 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,72 - 7,68 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,61 - 7,59 (m, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 1 H), 3,85 - 3,82 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,40 - 3,36 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 444,09; encontrado: 445,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

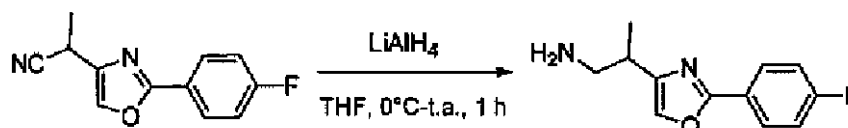
10

**Ejemplo 73****15 2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)propanonitrilo**

Se añadió en porciones NaH (360 mg, dispersión al 60 % en aceite) durante 5 min a una solución de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo (1,5 g, 7,42 mmol) en THF seco (60 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (0,5 ml, 7,4 mmol) en THF seco (10 ml) a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se diluyó con EtOAc y se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para conseguir 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propanonitrilo (360 mg, rendimiento del 23 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 - 8,02 (m, 2H), 7,71 - 7,70 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1 H), 7,19 - 7,14 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,97 - 3,92 (m, 1 H), 1,73 - 1,72 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$ : 216,07; encontrado: 216,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

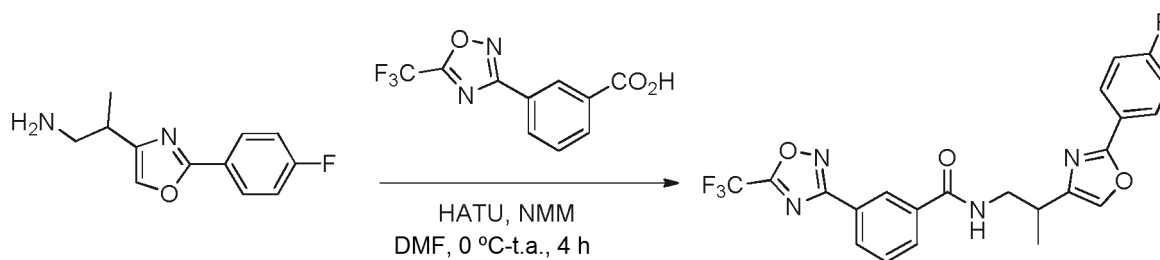
20

25

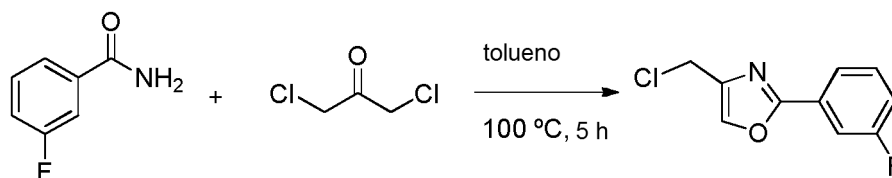
**2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)propan-1-amina**

30

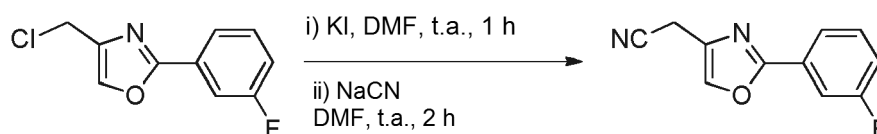
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (320 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ : 220,10; encontrado: 220,8 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

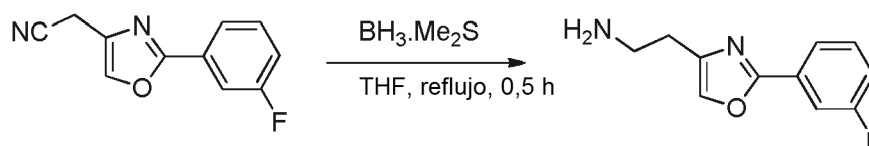
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (95 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 - 8,58 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,28 - 8,26 (dt,  $J = 7,8$  Hz, 1,3 Hz, 1 H), 8,17 - 8,14 (dt,  $J = 7,8$  Hz, 1,4 Hz, 1 H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,90 (m, 1 H), 7,67 - 7,63 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,53 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 3,99 - 3,93 (ddd,  $J = 13,2$  Hz, 6,4 Hz, 4,3 Hz, 1 H), 3,53 - 3,46 (ddd,  $J = 13,2$  Hz, 8,8 Hz, 4,3 Hz, 1 H), 3,19 - 3,12 (m, 1 H), 1,41 - 1,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ : 460,12; encontrado: 461,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**Ejemplo 74****4-(Clorometil)-2-(3-fluorofenil)oxazol**

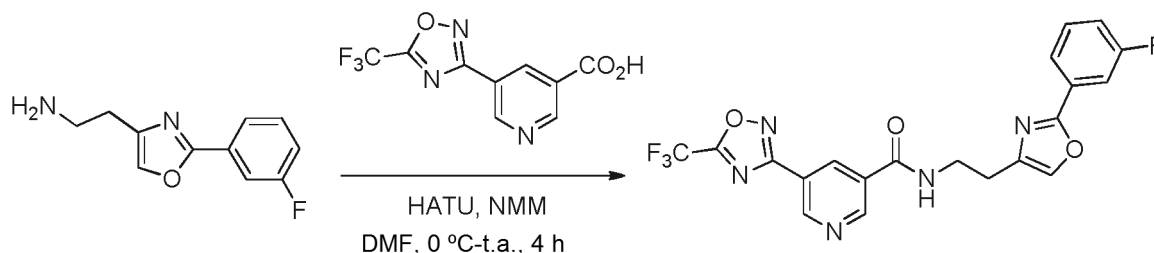
Se añadió 1,3-dicloroacetona (3,65 g, 28,75 mmol) a una solución de 3-fluorobenzamida (2 g, 14,37 mmol) en tolueno seco (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(clorometil)-2-(3-fluorofenil)oxazol (1,2 g, rendimiento del 39 %) en forma de un líquido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 - 7,83 (m, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 1 H), 7,20 - 7,14 (m, 1 H), 4,58 (d,  $J = 0,9$  Hz, 2H).

**2-(2-(3-Fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo**

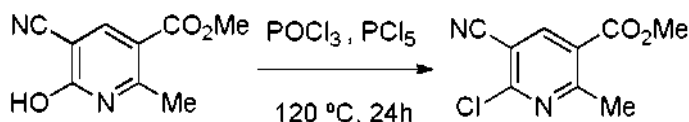
Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(clorometil)-2-(3-fluorofenil)oxazol como se describió en el ejemplo 71 etapa 2 (0,15 g, rendimiento del 35 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83-7,81 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 3,74 (s, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$ : 202,06; encontrado: 203,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**2-(2-(3-Fluorofenil)oxazol-4-il)etanamina**

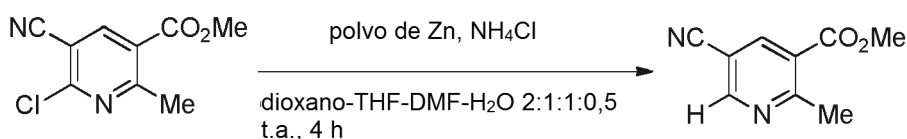
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(3-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (120 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ : 206,09; encontrado: 206,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**N-(2-(2-(3-Fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

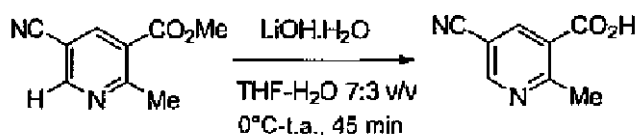
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(3-fluorofenil)oxazol-4-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (15 mg, rendimiento del 9 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,90 - 8,88 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 2H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 3,79 - 3,76 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,98 - 2,95 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 447,10; encontrado: 448,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 75****6-Cloro-5-ciano-2-metilnicotinato de metilo**

10 Una mezcla de 5-ciano-6-hidroxi-2-metilnicotinato de metilo (2,0 g, 10,41 mmol), POCl<sub>3</sub> (40 ml) y PCl<sub>5</sub> (1,08 g, 5,2 mmol) se calentó a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se inactivó con agua enfriada con hielo. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía  
15 en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-5-ciano-2-metilnicotinato de metilo (1,5 g, rendimiento del 68 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

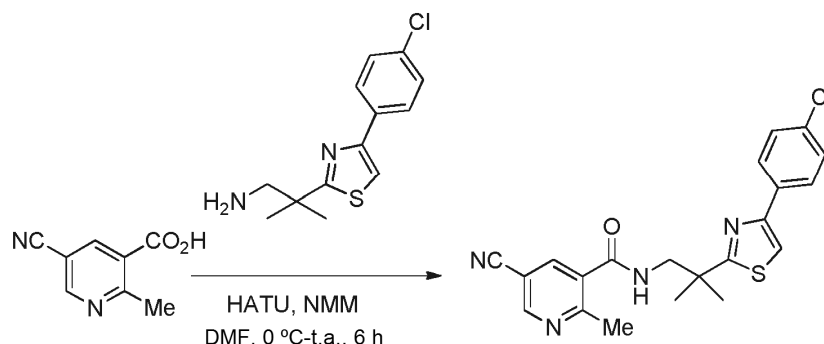
**5-Ciano-2-metilnicotinato de metilo**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 6-cloro-5-ciano-2-metilnicotinato de metilo como se describió en el ejemplo 69 etapa 1 (230 mg, rendimiento del 23 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07-9,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,62 - 8,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,87 (m, 3H), 2,78 (s, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 176,06; encontrado: 176,7 (M+H)<sup>+</sup>.

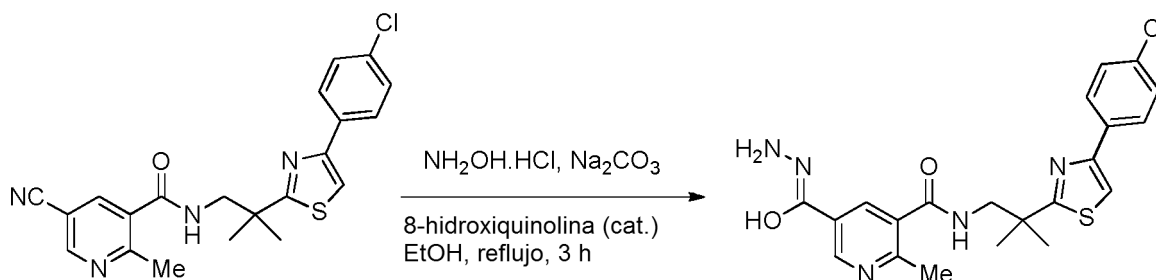
**Ácido 5-ciano-2-metilnicotínico**

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-ciano-2-metilnicotinato de metilo como se describió en el ejemplo 69 etapa 2 (175 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,78 (s a, 1H), 9,02 - 9,01 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,56 - 8,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 162,04; encontrado: 160,6 (M-H)<sup>-</sup>.

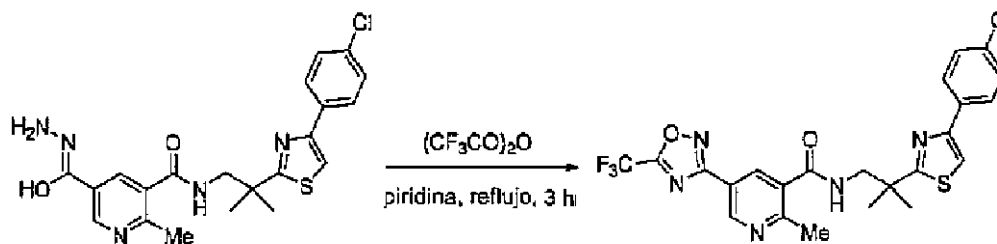
30

**N-(2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-ciano-2-metilnicotinamida**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-ciano-2-metilnicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (200 mg, rendimiento del 46 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (m, 1 H), 8,00 - 7,99 (m, 1 H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 3H), 3,81 - 3,79 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,57 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>OS: 410,10; encontrado: 411,1 (M+H)<sup>+</sup>.

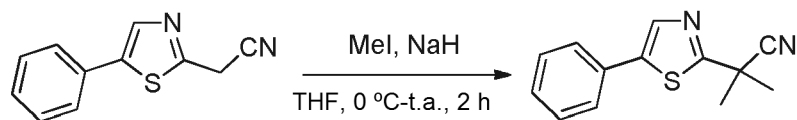
**Ácido 5-((2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)carbamoil)-6-metilnicotinohidrazónico**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-ciano-2-metilnicotinato de metilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (200 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,71 - 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,04 - 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,93 - 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (s, 1 H), 7,40 - 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,50 (s a, 3H), 1,58 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 443,12; encontrado: 444,1 (M+H)<sup>+</sup>.

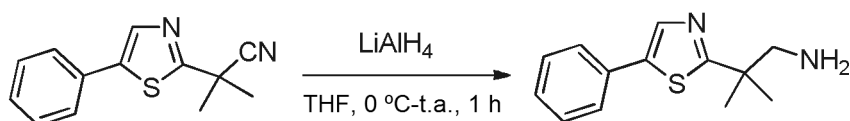
**N-(2-(4-(4-Clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-2-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-((2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)carbamoil)-6-metilnicotinohidrazónico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (20 mg, rendimiento del 9 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,14 - 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,93 - 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,74 (s, 1 H), 7,35 - 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,58 (s a, 3H), 1,60 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 521,09; encontrado: 522,1 (M+H)<sup>+</sup>.

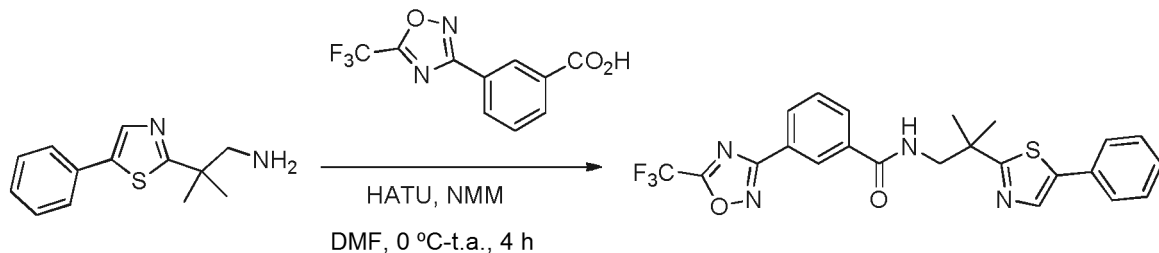
20

**Ejemplo 76****2-Metil-2-(5-feniltiazol-2-il)propanonitrilo**

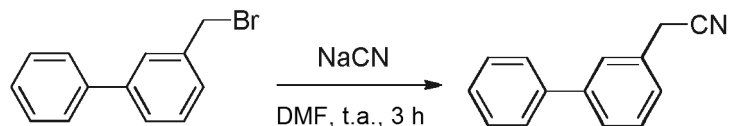
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(5-feniltiazol-2-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 usando yodometano (200 mg, rendimiento del 58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1 H), 7,56 - 7,54 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 3H), 1,90 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S: 228,07,10; encontrado: 228,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-Metil-2-(5-feniltiazol-2-il)propan-1-amina**

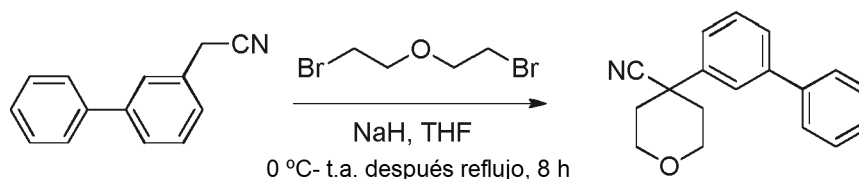
10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(5-feniltiazol-2-il)propanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (70 mg, rendimiento del 34 %) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S: 232,10; encontrado: 233,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-Metil-2-(5-feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

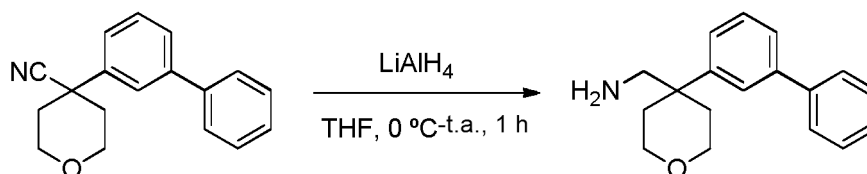
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(5-feniltiazol-2-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (20 mg, rendimiento del 17 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (m, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,71 - 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 1,56 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 472,12; encontrado: 473,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 77****2-([1,1'-Bifenil]-3-il)acetonitrilo**

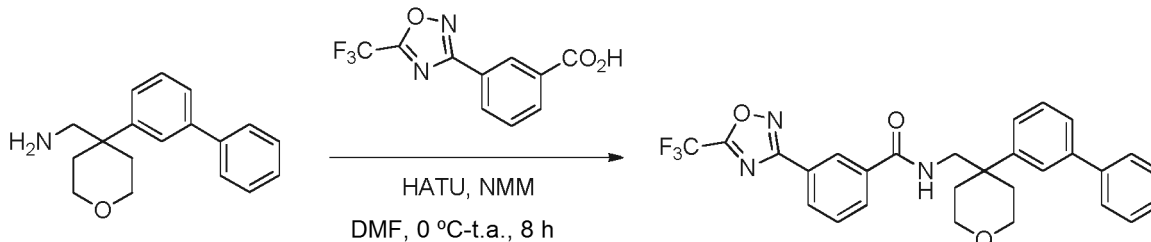
25 Se añadió NaCN (1,1 g, 22,26 mmol) a una solución de bromuro de 3-fenilbencilo (5,0 g, 20,23 mmol) en DMF seca (100 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó con agua. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-([1,1'-bifenil]-3-il)acetonitrilo (3,8 g, rendimiento del 97 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 - 7,56 (m, 4H), 7,50 - 7,45 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1 H), 7,34 - 7,31 (m, 1 H), 3,83 (s, 2H).

**4-([1,1'-Bifenil]-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-([1,1'-bifenil]-3-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 usando éter 2-bromoetilico (0,5 g, 73 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 - 7,71 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 3H), 7,51 - 7,45 (m, 4H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 4H).

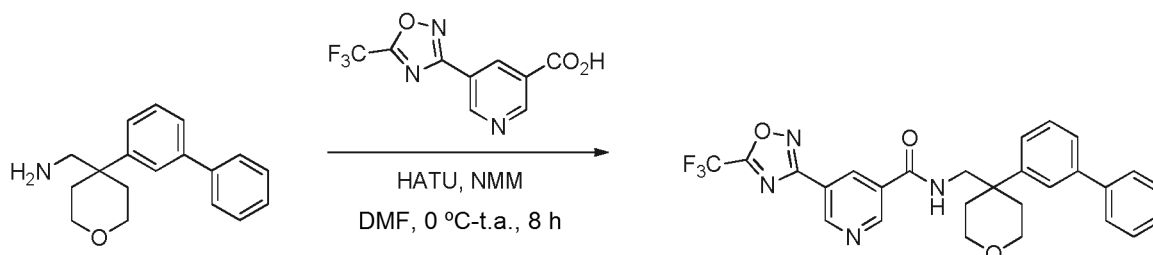
**(4-([1,1'-Bifenil]-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-([1,1'-bifenil]-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (230 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 5H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$ : 267,16; encontrado: 267,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**N-((4-([1,1'-Bifenil]-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-([1,1'-bifenil]-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (110 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H), 8,23 - 8,21 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,86 - 7,84 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,58 - 7,55 (m, 6H), 7,45 - 7,37 (m, 4H), 5,85 - 5,82 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1 H), 3,96 - 3,91 (m, 2H), 3,79 - 3,78 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 2H), 2,27 - 2,22 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ : 507,18; encontrado: 508,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

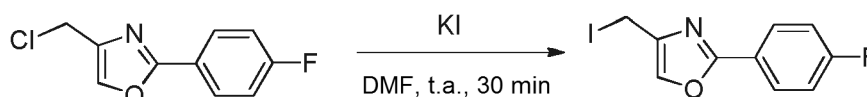
**Ejemplo 78****N-((4-([1,1'-Bifenil]-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

25 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-([1,1'-bifenil]-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (95 mg, rendimiento del

48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,40 (s a, 1 H), 8,97 (s a, 1 H), 8,61 - 8,60 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,58 - 7,55 (m, 5H), 7,46 - 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 5,89 - 5,86 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 3,82-3,81 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 508,17; encontrado: 507,2 (M-H).

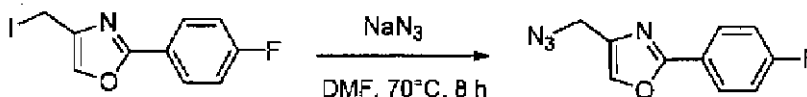
## 5 Ejemplo 79

### 2-(4-Fluorofenil)-4-(yodometil)oxazol



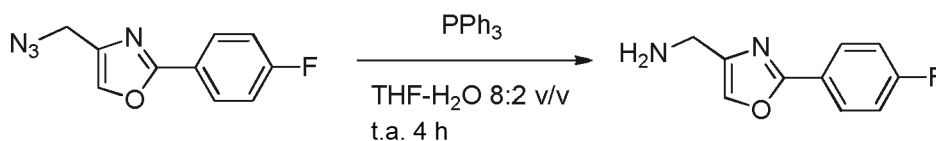
Se añadió KI (3,14 g, 18,9 mmol) a una solución de 4-clorometil-2-(4-fluorofenil)-oxazol (1 g, 4,7 mmol) en DMF seca (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min y después se diluyó con EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para conseguir 2-(4-fluorofenil)-4-(yodometil)oxazol (1,2 g, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 4,33 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FINO: 302,96; encontrado: 304,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### 4-(Azidometil)-2-(4-fluorofenil)oxazol



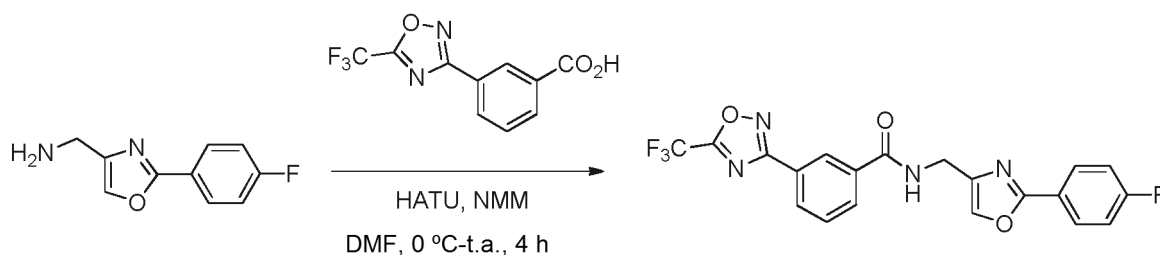
Una solución de 2-(4-fluorofenil)-4-(yodometil)oxazol (1,2 g, 3,96 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadió azida sódica (515 mg, 7,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(azidometil)-2-(4-fluorofenil)oxazol (0,73 g, rendimiento del 85 %) en forma de un líquido de color naranja pálido, que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 - 8,01 (m, 2H), 7,67 (s, 1 H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 4,34 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>4</sub>O: 218,06; encontrado: 219,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### (2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)metanamina



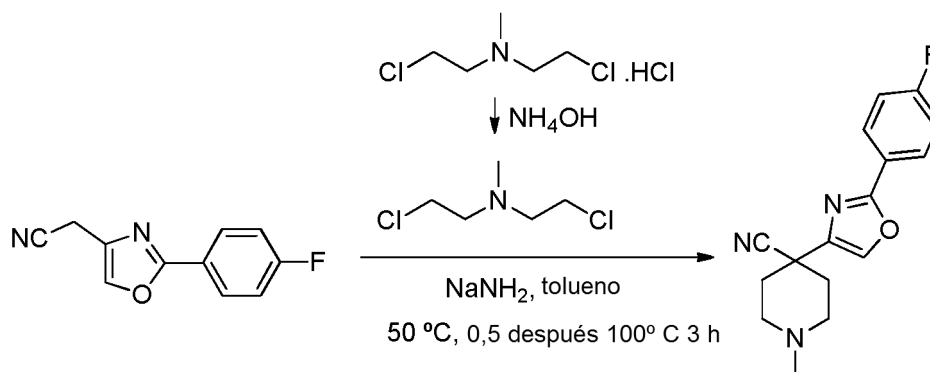
Una solución de 4-(azidometil)-2-(4-fluorofenil)oxazol (0,5 g, 2,3 mmol) en THF-H<sub>2</sub>O (15 ml, 8:2 v/v) se enfrió a 0 °C y se añadió trifetilfosfina (892 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con HCl 1,5 N. La fase acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después el pH de la fase acuosa se ajustó a ~8-9 usando una solución al 10 % de NaOH. El producto orgánico se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar (2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)metanamina (330 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un líquido amarillo pálido, que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01 - 7,98 (m, 2H), 7,94 (s, 1 H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 3,65 (d, J = 1,1 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O: 192,07; encontrado: 193,2 (M+H)<sup>+</sup>.



**N-((2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

5

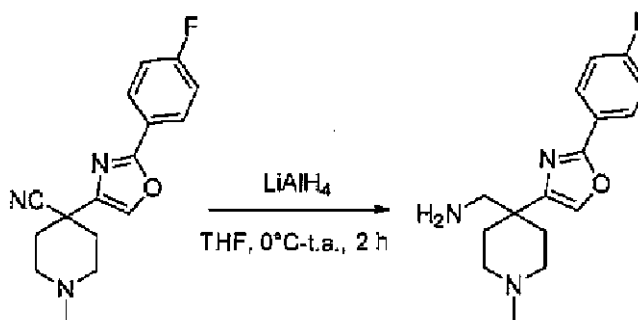
Este compuesto se sintetizó a partir de (2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (65 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 - 9,32 (m, 1H), 8,60 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,25 - 8,19 (m, 2H), 8,12 (m, 1 H), 8,04 - 8,00 (m, 2H), 7,77 - 7,73 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 4,48 - 4,47 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ : 432,08; encontrado: 433,2 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 80****4-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-carbonitrilo**

10

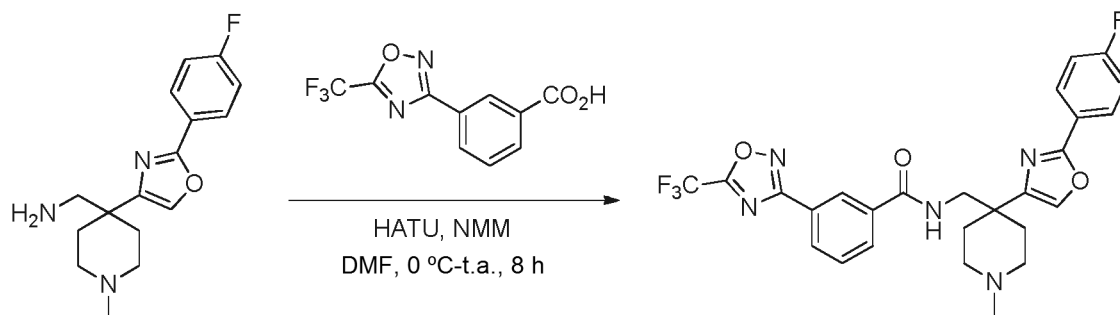
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo y clorhidrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina como se describió en el ejemplo 16 etapa 1 b (430 mg, rendimiento del 30 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (s, 1 H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 2,83 - 2,79 (m, 2H), 2,26 - 2,18 (m, 7H), 2,04 - 1,94 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$ : 285,13; encontrado: 286,2 (M+H) $^+$ .

15

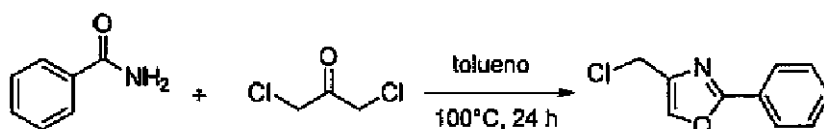
**(4-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina**

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (170 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}$ : 289,16; encontrado: 290,2 (M+H) $^+$ .

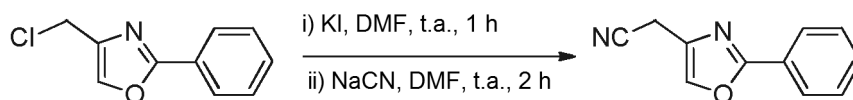
20

**N-((4-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

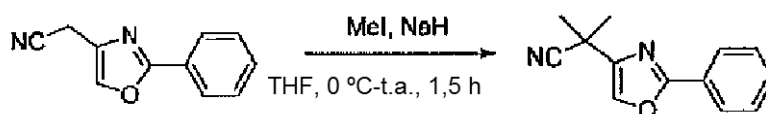
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (50 mg, rendimiento del 24 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (s, 1 H), 8,29 - 8,27 (m, 1 H), 8,13 - 8,05 (m, 3H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,85 - 3,84 (m, 2H), 3,14 - 3,00 (m, 4H), 2,67 (m, 3H), 2,43 - 2,42 (m, 2H), 2,24-2,23 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 529,17; encontrado: 530,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 81****4-(Clorometil)-2-feniloxazol**

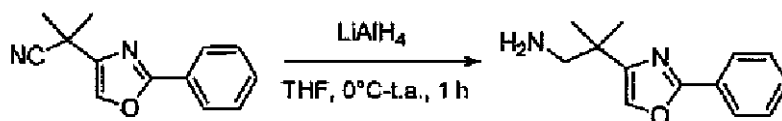
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 1,3-dicloroacetona y benzamida como se describió en el ejemplo 71 etapa 1 (65 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 - 8,04 (m, 2H), 7,72 (m, 1 H), 7,49 - 7,46 (m, 3H), 4,59 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClNO: 193,03; encontrado: 194,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-Feniloxazol-4-il)acetonitrilo**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(clorometil)-2-feniloxazol como se describió en el ejemplo 71 etapa 2 (24 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,74 (t, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,49 - 7,46 (m, 3H), 3,74 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: 184,06; encontrado: 185,2 (M+H)<sup>+</sup>.

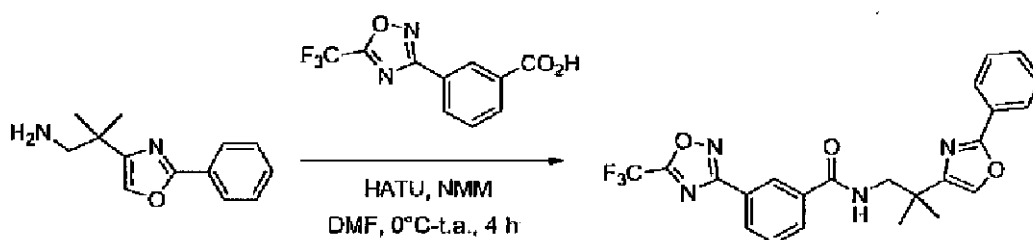
**2-Metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propanonitrilo**

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-feniloxazol-4-il)acetonitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (18 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 - 8,03 (m, 2H), 7,68 (s, 1 H), 7,48 - 7,46 (m, 3H), 1,77 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: 212,09; encontrado: 213,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-Metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propan-1-amina**

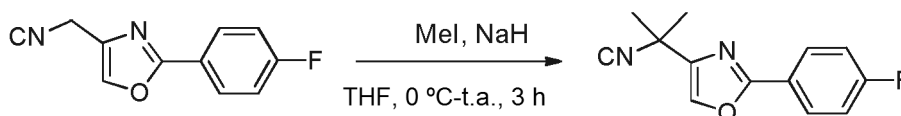
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (16,2 g, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : 216,13; encontrado: 217,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

5

**N-(2-Metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (15 g, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,29 - 8,26 (m, 2H), 8,20 - 8,17 (dt,  $J = 8,0$  Hz, 1,2 Hz, 1 H), 8,09 - 8,06 (m, 2H), 7,68-7,64 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,47- 7,40 (m, 3H), 3,66 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 1,43 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ : 456,14; encontrado: 457,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

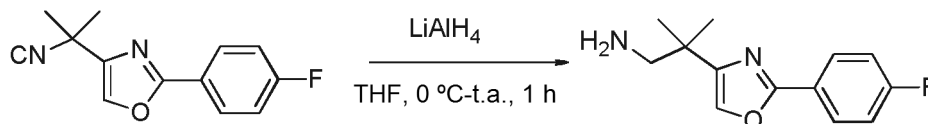
10

**Ejemplo 82****2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo**

15

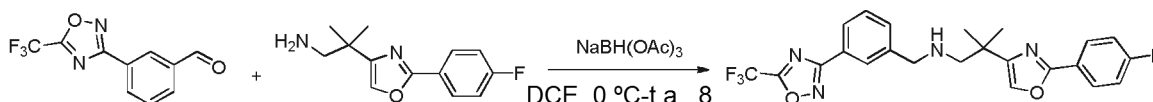
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)acetone nitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (15 g, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 - 8,02 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 5,4 Hz, 2H), 7,66 (s, 1 H), 7,19 - 7,13 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 1,76 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ : 230,09; encontrado: 231,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

20

**2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina**

25

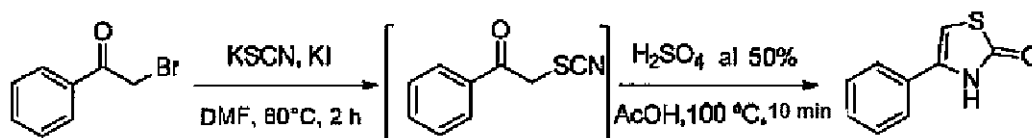
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (14 g, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  8,07 - 8,03 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 5,4 Hz, 2H), 7,73 (s, 1 H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,31 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$ : 234,12; encontrado: 235,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metil-N-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)propan-1-amina**

Se añadió triacetoxi borohidruro sódico (197 mg, 0,9 mmol) a una solución de 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzaldehído (150 mg, 0,62 mmol) y 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina (150 mg, 0,64 mmol) en DCE seco (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h (supervisado por TLC, éter de petróleo/EtOAc 6:4). La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para conseguir 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metil-N-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)propan-1-amina (50 mg, rendimiento del 18 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,01 (m, 2H), 7,96 - 7,92 (m, 3H), 7,67 (s, 1 H), 7,54 - 7,52 (m, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 1 H), 7,20 - 7,15 (m, 1 H), 3,82 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,32 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 460,15; encontrado: 461,2 (M+H)<sup>+</sup>.

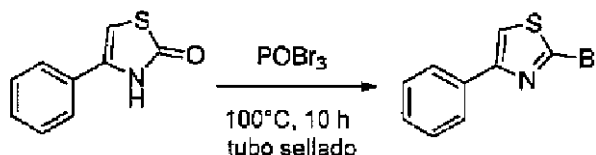
### Ejemplo 83

#### 4-Feniltiazol-2(3H)-ona



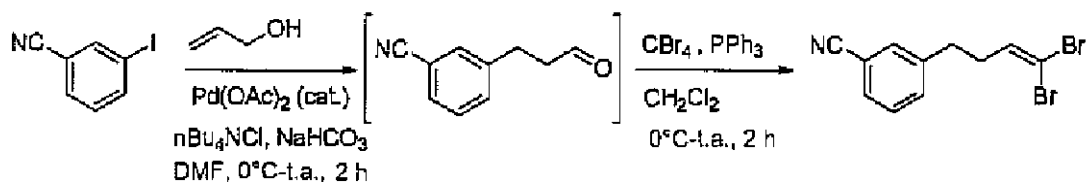
Una suspensión de 2-bromoacetofenona (5 g, 0,0251 mol), tiocianato potásico (8,6 g, 0,088 mol) y yoduro potásico (0,25 g, 0,0015 mol) en DMF seca (25 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en ácido acético glacial (25 ml) y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso al 50 % a ella. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el precipitado formado se filtró y se secó a presión reducida para conseguir 4-feniltiazol-2(3H)-ona (3,3 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color pardo, que se llevó a cabo sin purificación adicional.

#### 2-Bromo-4-feniltiazol



Una mezcla de 4-feniltiazol-2(3H)-ona (300 mg, 1,7 mmol) y POBr<sub>3</sub> (4,85 g, 17,0 mmol) se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 1 % en éter de petróleo) para conseguir 2-bromo-4-feniltiazol (300 mg, rendimiento del 73 %) en forma de un líquido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 - 7,85 (m, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 4H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>BrNS: 240,94; encontrado: 242,0 (M+H)<sup>+</sup>.

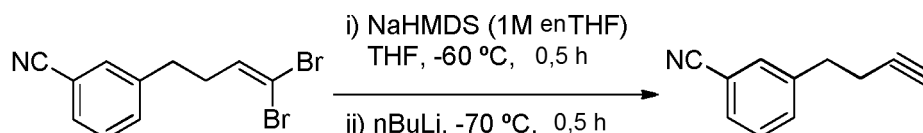
#### 3-(4,4-Dibromobut-3-en-1-il)benzonitrilo



Se recogieron cloruro de tetrabutilamonio (6,0 g, 21,83 mmol) y bicarbonato sódico (4,5 g, 54,5 mmol) en DMF seca (15 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadió 3-yodobenzonitrilo (5,0 g, 21,83 mmol). Se añadió alcohol alílico (2,2 ml, 32,7 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de una cantidad catalítica de Pd(OAc)<sub>2</sub> (146 mg, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto orgánico se extrajo con éter. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto aldehído. El aldehído en bruto (5,0 g, 31,4 mmol) se añadió a una solución fría de tetrabromuro de carbono (20,8 g, 62,8 mmol) y trifenilo fosfina (32,8 g, 125 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 2 h manteniendo la misma temperatura. Después, la mezcla se diluyó con hexano y el

precipitado formado se formó. El filtrado transparente se concentró para conseguir el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para conseguir 3-(4,4-dibromobut-3-en-1-il)benzonitrilo (2,25 g, rendimiento global del 33 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66-7,63 (dt, *J* = 7,7 Hz, 1,3 Hz, 1 H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,42 (m, 1 H), 6,42 - 6,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 2,81 - 2,76 (m, 2H), 2,46 - 2,39 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H).

### 3-(But-3-in-1-il)benzonitrilo



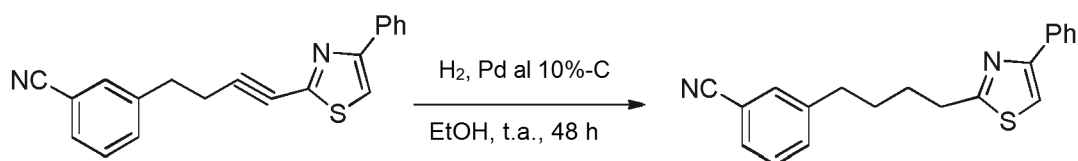
Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica (10,7 ml, 10,7 mmol, 1 M en THF) a una solución de 3-(4,4-dibromobut-3-en-1-il)benzonitrilo (2,25 g, 7,14 mmol) en THF seco (45 ml) a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h más, manteniendo la misma temperatura. Después, la mezcla se enfrió a -70 °C y se añadió gota a gota *n*-BuLi (8,9 ml, 14,3 mmol, 1,6 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron a presión reducida para obtener el 3-(but-3-in-1-il)benzonitrilo (600 mg, rendimiento del 54 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 2,54 - 2,48 (td, *J* = 7,2 Hz, 2,6 Hz, 2H), 2,01 - 1,99 (t, *J* = 2,6 Hz, 1 H).

### 3-(4-(4-Feniltiazol-2-il)but-3-in-1-il)benzonitrilo

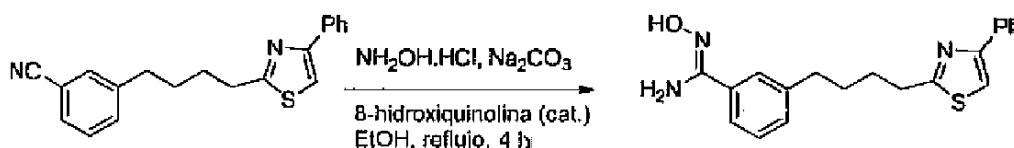


Se recogieron 3-(but-3-in-1-il)benzonitrilo (462 mg, 2,98 mmol) y 2-bromo-4-feniltiazol (650 mg, 2,71 mmol) en DMF seca (20 ml) y se purgaron con gas nitrógeno durante 15 min. Se añadió Et<sub>3</sub>N (1,9 ml, 13,5 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de una cantidad catalítica de yoduro de cobre (51 mg, 0,27 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (115 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se inactivó con agua. El producto orgánico se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 15-20 % en éter de petróleo) para conseguir 3-(4-(4-feniltiazol-2-il)but-3-in-1-il)benzonitrilo (430 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 - 7,90 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,47 - 7,33 (m, 5H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S: 314,09; encontrado: 315,2 (M+H)<sup>+</sup>.

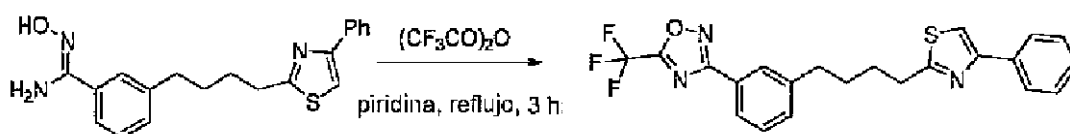
### 3-(4-(4-Feniltiazol-2-il)butil)benzonitrilo



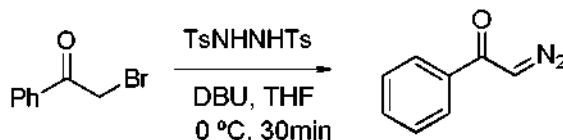
Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (215 mg) a una solución de 3-(4-(4-feniltiazol-2-il)but-3-in-1-il)benzonitrilo (430 mg, 1,37 mmol) en etanol (15 ml), la mezcla de reacción se puso a ~2kg de presión de H<sub>2</sub> durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó vigorosamente con EtOAc. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 3-(4-(4-feniltiazol-2-il)butil)benzonitrilo (330 mg, 76 %) en forma de un líquido viscoso incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 8H), 3,13-3,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,75 - 2,70 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S: 318,12; encontrado: 319,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N'-Hidroxi-3-(4-(4-feniltiazol-2-il)butil)benzoimidamida**

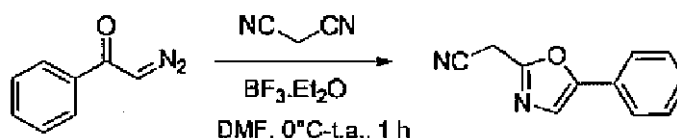
Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(4-(4-feniltiazol-2-il)butil)benzonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (290 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,55 (s, 1 H), 7,92 - 7,90 (m, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 5H), 7,33 - 7,18 (m, 3H), 5,74 (s a, 2H), 3,07 - 3,02 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 4H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$ : 351,14; encontrado: 352,2 (M+H) $^+$ .

**3-(3-(4-(4-Feniltiazol-2-il)butil)fenil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol**

Este compuesto se sintetizó a partir de N'-hidroxi-3-(4-(4-feniltiazol-2-il)butil)benzoimidamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (70 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un líquido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 - 7,95 (m, 2H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 4H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 3,15 - 3,12 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,81 - 2,77 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ : 429,11; encontrado: 430,2 (M+H) $^+$ .

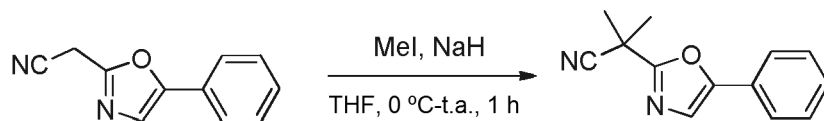
**Ejemplo 84****2-Diazo-1-feniletanona**

Se añadió gota a gota DBU (7,5 ml, 50,2 mmol) a una solución de 2-bromo-1-feniletanona (2,0 g, 10,05 mmol) y N,N'-bis(p-toluenosulfonil) hidrazina (6,8 g, 20,1 mmol) en THF seco (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y se inactivó con una solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . El producto orgánico se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para conseguir 2-diazo-1-feniletanona (1,2 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78 - 7,76 (m, 2H), 7,56 - 7,53 (m, 1 H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 5,91 (s, 1 H).

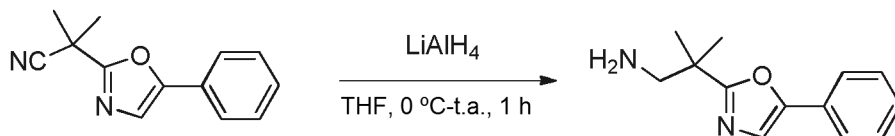
**2-(5-Feniloxazol-2-il)acetonitrilo**

Se añadió gota a gota  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (1,1 ml, 8,5 mmol) a una solución de malononitrilo (2,26 g, 34,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 ml) a 0 °C, seguido de la adición de 2-diazo-1-feniletanona (0,5 g, 3,4 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaOH. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente 5-10 % EtOAc en éter de petróleo) para conseguir 2-(5-feniloxazol-2-il)acetonitrilo (200 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 4,02 (s, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ : 184,06; encontrado: 185,2 (M+H) $^+$ .

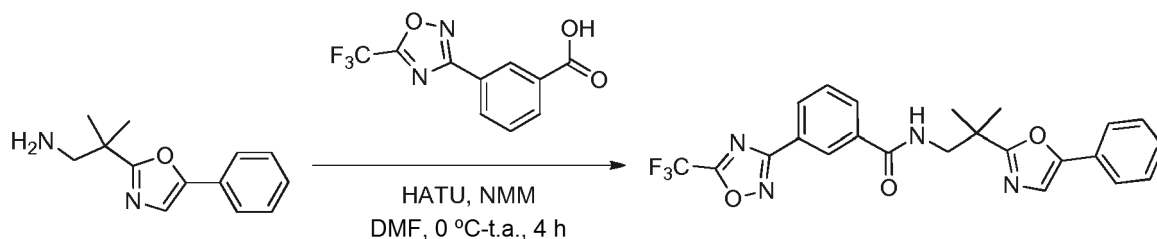
35

**2-Metil-2-(5-feniloxazol-2-il)propanonitrilo**

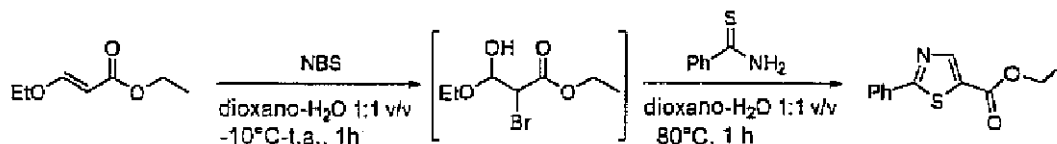
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(5-feniloxazol-2-il)acetonitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (150 mg, rendimiento del 65 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 - 7,64 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (s, 1 H), 1,88 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: 212,10; encontrado: 213,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-Metil-2-(5-feniloxazol-2-il)propan-1-amina**

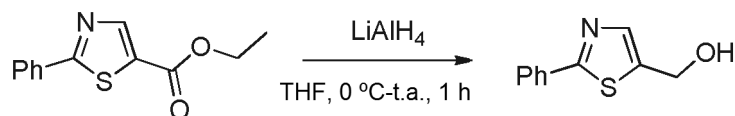
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(5-feniloxazol-2-il)propanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (100 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: 216,13; encontrado: 217,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-Metil-2-(5-feniloxazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

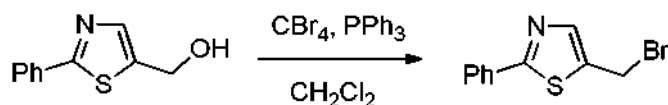
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(5-feniloxazol-2-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (18 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un líquido viscoso de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,50-8,49 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,28 - 8,25 (dt, J = 7,8 Hz, 1,4 Hz, 1 H), 8,00 - 7,98 (dt, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz, 1 H), 7,68 - 7,64 (m, 3H), 7,39 - 7,36 (m, 3H), 7,32 - 7,27 (m, 1 H), 4,58 (s, 2H), 1,54 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 456,14; encontrado: 457,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 85****2-Feniltiazol-5-carboxilato de etilo**

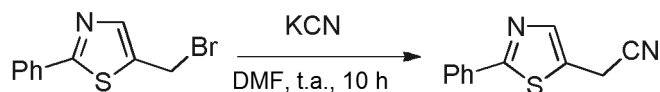
Se disolvió 3-etoxiacrilato de etilo (4,0 g, 27,7 mmol) en dioxano-H<sub>2</sub>O (30 ml, 1:1 v/v) y se enfrió a -10 °C. Se añadió N-bromosuccinimida (5,43 g, 30,5 mmol) a esta solución y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. Después, se añadió tiobenzamida (3,8 g, 27,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 80 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa de amoníaco. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 5-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-feniltiazol-5-carboxilato de etilo (1,1 g, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (s, 1 H), 8,01 - 7,98 (m, 2H), 7,48 - 7,48 (m, 3H), 4,44 - 4,37 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44 - 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S: 233,05; encontrado: 234,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**(2-Feniltiazol-5-il)metanol**

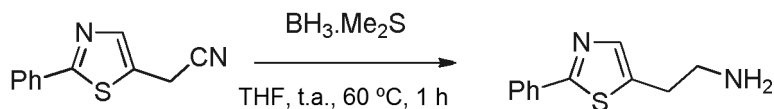
Este compuesto se sintetizó a partir de etil 2-feniltiazol-5-carboxilato como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (390 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,71 (s, 1 H), 7,46 - 7,43 (m, 3H), 4,91 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NOS: 191,04; encontrado: 192,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**5-(Bromometil)-2-feniltiazol**

Se disolvió (2-feniltiazol-5-il)metanol (390 mg, 2,03 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Después se añadió trifetilfosfina (800 mg, 3,05 mmol), seguido de tetrabromuro de carbono (1,35 g, 4,07 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente 5 % EtOAc en éter de petróleo) para conseguir 5-(bromometil)-2-feniltiazol (250 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un líquido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,80 (s, 1 H), 7,46 - 7,45 (m, 3H), 4,77 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNS: 254,95; encontrado: 256,0 (M+H)<sup>+</sup>.

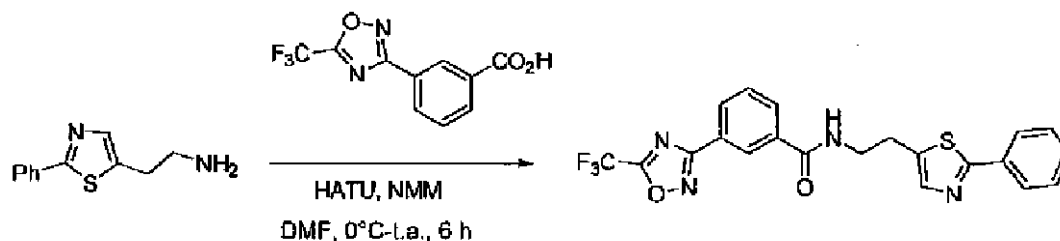
**2-(2-Feniltiazol-5-il)acetonitrilo**

Se añadió KCN (154 mg, 2,36 mmol) a una solución de 5-(bromometil)-2-feniltiazol (400 mg, 1,57 mmol) en DMF seca (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después, la mezcla se inactivó con agua y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-feniltiazol-5-il)acetonitrilo (230 mg, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,76 (s, 1 H), 7,47-7,45 (m, 3H), 3,98 (d, J = 1,1 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S: 200,05; encontrado: 201,2 (M+H)<sup>+</sup>.

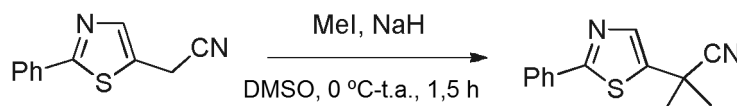
**2-(2-Feniltiazol-5-il)etanamina**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-feniltiazol-5-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (150 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S: 204,08; encontrado: 205,2 (M+H)<sup>+</sup>.

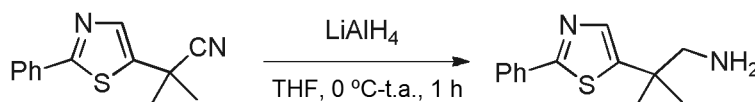


**N-(2-(2-Feniltiazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

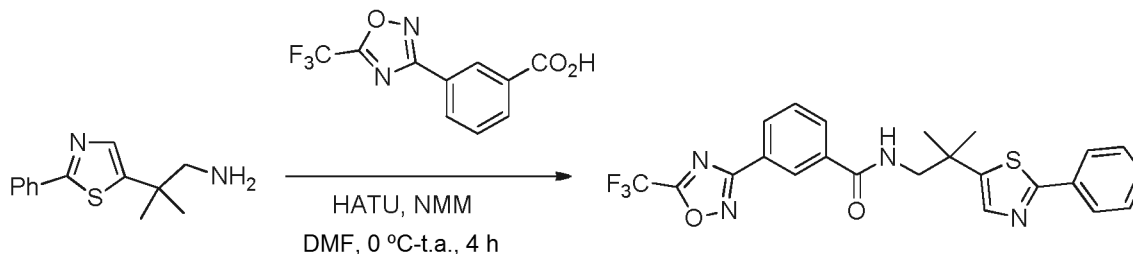
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-feniltiazol-5-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (35 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,61 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,32-8,29 (dt,  $J = 7,8$  Hz, 1,3 Hz, 1 H), 8,09 - 8,06 (dt,  $J = 7,8$  Hz, 1,5 Hz, 1 H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,47 - 7,45 (m, 3H), 3,75 - 3,71 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,28 - 3,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 444,09; encontrado: 445,0 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 86****10 2-Metil-2-(2-feniltiazol-5-il)propanonitrilo**

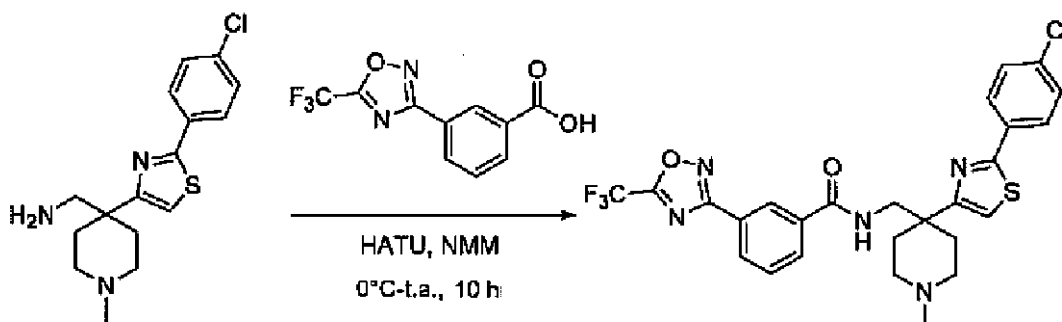
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-feniltiazol-5-il)acetonitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (210 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un líquido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,79 (s, 1 H), 7,47 - 7,45 (m, 3H), 1,86 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ : 228,07; encontrado: 229,2 (M+H) $^+$ .

**2-Metil-2-(2-feniltiazol-5-il)propan-1-amina**

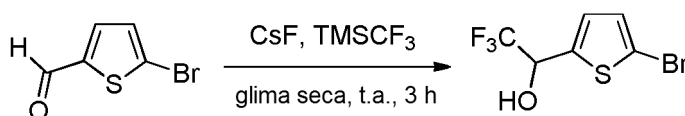
20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(2-feniltiazol-5-il)propanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (100 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ : 232,10; encontrado: 233,2 (M+H) $^+$ .

**N-(2-Metil-2-(2-feniltiazol-5-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

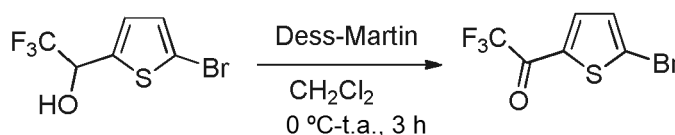
25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(2-feniltiazol-5-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (70 mg, rendimiento del 51 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,55 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,29 - 8,26 (dt,  $J = 7,9$  Hz, 1,3 Hz, 1 H), 8,03 - 8,01 (dt,  $J = 7,8$  Hz, 1,5 Hz, 1 H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,47 - 7,45 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,53 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 472,12; encontrado: 473,2 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 87*****N*-((4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

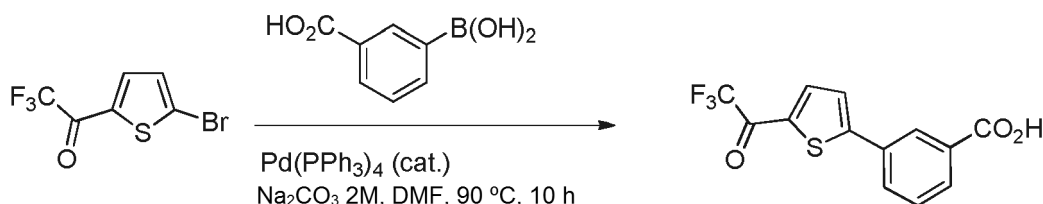
5 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (50 mg, rendimiento del 23 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 - 8,51 (m, 1H), 8,39 (m, 1 H), 8,18 - 8,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,04 - 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,91 - 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,69 - 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 - 7,49 (m, 3H), 3,49 - 3,48 (m, 2H), 2,66 - 2,63 (m, 2H), 2,31 - 2,28 (m, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 5H), 1,90 - 1,84 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 561,12; encontrado: 562,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 88****1-(5-Bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol**

15 Se añadió CsF (400 mg, 2,6 mmol) a una solución de 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (5,0 g, 26,17 mmol) en 1,2-dimetoxietano seco (20 ml), seguido de trifluorometil trimetilsilano (4,6 ml, 31,4 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con HCl 1,5 N y se agitó durante 30 min más. El producto en bruto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 5-10 % en éter de petróleo) para conseguir 1-(5-bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (4 g, rendimiento del 59 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01 (m, 1H), 6,95 (m, 1 H), 5,23 - 5,18 (c, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 3,07 (s, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BrF<sub>3</sub>OS: 261,91; encontrado: 260,7 (M-1)<sup>-</sup>.

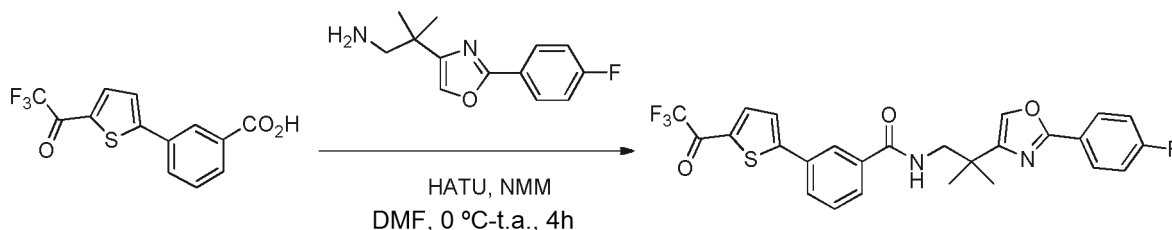
**1-(5-Bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona**

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(5-bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (0,8 g, rendimiento del 42 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72-7,71 (m, 1 H), 7,24 - 7,23 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H).

**Ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)tiofen-2-il)benzoico**

Se disolvieron 1-(5-bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (0,8 g, 3,09 mmol) y ácido 3-carboxifenilborónico (0,5 g, 3,01 mmol) en DMF (10 ml) y la solución se purgó con argón durante 10 min. Se añadió una solución acuosa 2 M de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,65 g, 6,17 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  catalítico (178 mg, 0,15 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 90 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó a pH ~6 con HCl 1,5 N. El producto en bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter dietílico para conseguir ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)benzoico (700 mg, rendimiento del 79 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,35 (s a, 1H), 8,318,30 (m, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 2H), 8,04 - 8,02 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,93 - 7,92 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1 H), 7,67 - 7,63 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ : 300,01; encontrado: 299,0 ( $\text{M}-1$ ).

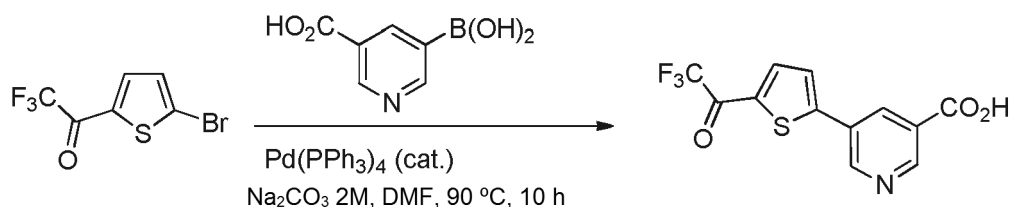
10 **N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)benzamida**



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (8 mg, rendimiento del 5 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,53 - 8,50 (t,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,17 - 8,16 (m, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 4H), 7,93 - 7,91 (m, 1H), 7,88 - 7,87 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1 H), 7,63 - 7,59 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,34 - 7,30 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,52 - 3,50 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 1,29 (s, 6H).

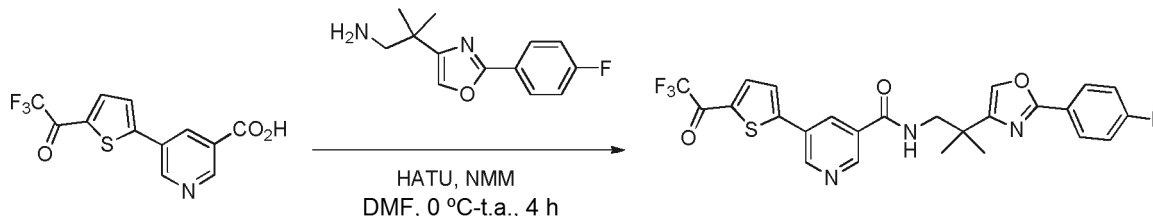
**Ejemplo 89**

**Ácido 5-(5-(2,2,2-Trifluoroacetil)tiofen-2-il)nicotínico**

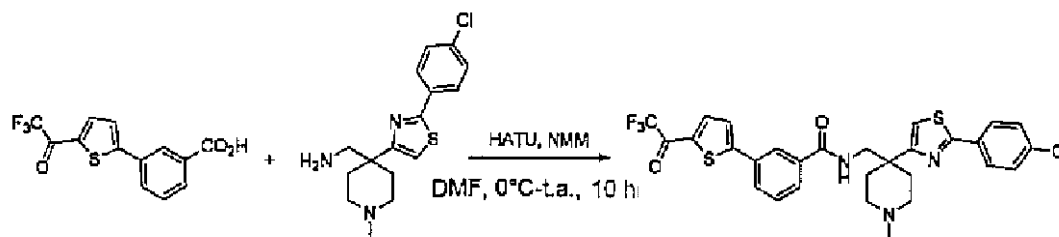


20 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(5-bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol y ácido 5-boronicotínico como se describió en el ejemplo 88 etapa 3 (470 mg, rendimiento del 82 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,74 (s a, 1 H), 9,30 - 9,29 (s, 1H), 9,11 - 9,10 (m, 1 H), 8,59 - 8,58 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,20 - 8,19 (m, 1 H), 8,07 - 8,05 (m, 1 H).

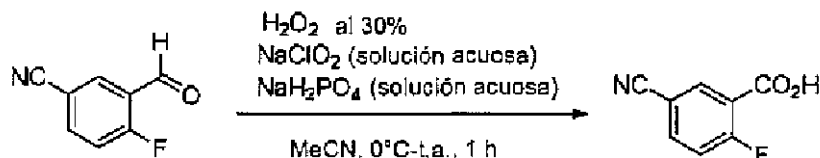
**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)nicotinamida**



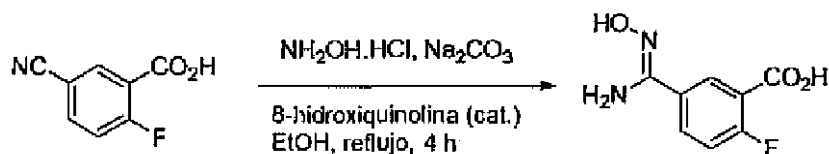
25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (45 mg, rendimiento del 26 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,21 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,66 - 8,60 (m, 1 H), 8,52 - 8,51 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,21 - 8,20 (m, 1 H), 8,02 - 7,98 (m, 4H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 3,53 - 3,52 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 1,30 (s, 6H).

**Ejemplo 90****N-((4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)benzamida**

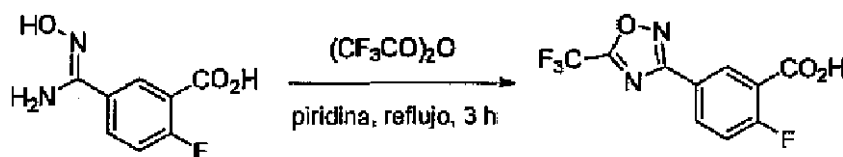
5 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (8,5 mg, rendimiento del 4 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (m, 1 H), 8,14 - 8,13 (m, 2H), 8,00 - 7,86 (m, 4H), 7,82 - 7,77 (m, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,60-7,56 (m, 1 H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,39-3,17 (m, 4H), 2,57 (m, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,08 (m, 2H).

**Ejemplo 91****Ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico**

10 Se añadió NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (87 mg, 0,724 mmol) en agua (3,5 ml) a una solución de 5-ciano-2-fluorobenzaldehído (500 mg, 3,35 mmol) en acetonitrilo (7 ml), seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (0,31 ml). Se añadió gota a gota clorito sódico (434 mg, 4,8 mmol) en agua (3,5 ml) a esta mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con una solución acuosa de sulfito sódico a 0 °C y después se acidificó con una solución de HCl 1,5 N. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (500 mg, rendimiento del 90 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,79 (s a, 1H), 8,30 - 8,27 (dd, J = 6,6 Hz, 2,2 Hz, 1 H), 8,17 - 8,12 (ddd, J = 8,6 Hz, 4,4 Hz, 2,3 Hz, 1 H), 7,60 - 7,53 (dd, J = 10,5 Hz, 8,8 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>FNO<sub>2</sub>: 165,02; encontrado: 163,6 (M-H).

**20 Ácido 2-fluoro-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoico**

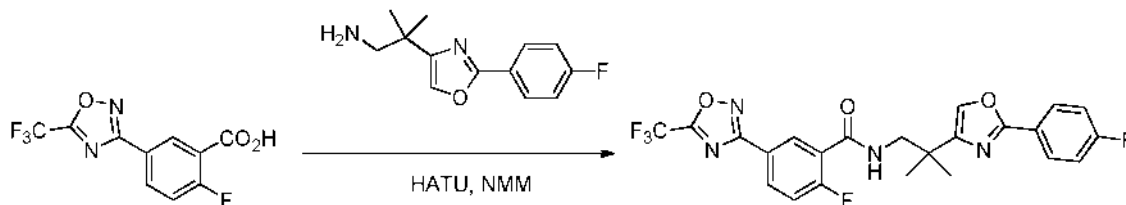
25 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (400 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,72 (s a, 1 H), 11,43 (s a, 1 H), 10,39 (s a, 2H), 8,24 - 8,22 (m, 1 H), 8,04 - 8,01 (m, 1 H), 7,61 - 7,56 (t, J = 9,6 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 198,04; encontrado: 198,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ácido 2-fluoro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico**

Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 2-fluoro-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (130 mg, rendimiento del 23 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,72 (s a, 1H), 8,51 - 8,48 (dd, J

= 6,9 Hz, 2,3 Hz, 1 H), 8,33 - 8,29 (m, 1 H), 7,62 - 7,55 (dd,  $J = 10,2$  Hz, 8,9 Hz, 1 H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{10}H_4F_4N_2O_3$ : 276,02; encontrado: 274,8 (M-H)<sup>-</sup>.

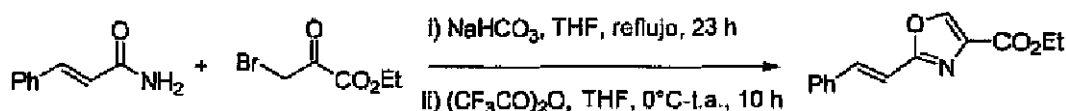
### 2-Fluoro-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 2-fluoro-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (75 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un líquido viscoso de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,46 - 8,43 (dd,  $J = 6,8$  Hz, 2,3 Hz, 1 H), 8,29 - 8,25 (ddd,  $J = 8,7$  Hz, 4,8 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 8,09 - 8,05 (dd,  $J = 9,0$  Hz, 5,3 Hz, 2H), 7,77 (s, 1 H), 7,47 - 7,42 (dd,  $J = 10,3$  Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,41 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{23}H_{17}F_5N_4O_3$ : 492,12; encontrado: 493,2 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

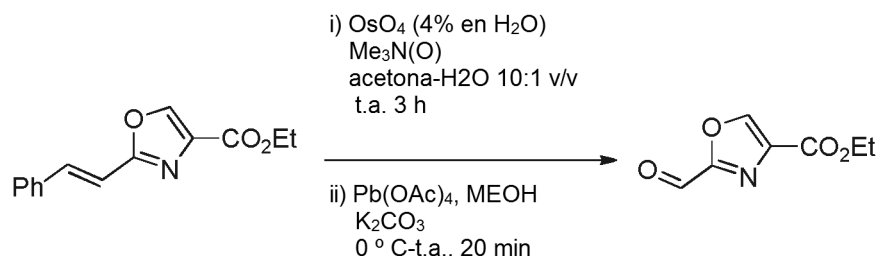
### Ejemplo 92

#### 2-Estiriloxazol-4-carboxilato de (E)-etilo



- 15 Se añadió gota a gota bromopiruvato de etilo (10 ml, 81,55 mmol) a una solución de 3-fenilacrilamida (5 g, 33,97 mmol) y  $NaHCO_3$  (11,42 g, 135,89 mmol) en THF anhidro (120 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 23 h. Después, la mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en THF anhidro (80 ml) y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (37 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y se inactivó con una solución saturada de  $NaHCO_3$  a 0 °C. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-estiriloxazol-4-carboxilato de (E)-etilo (4,22 g, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,21 (s, 1 H), 7,66 - 7,61 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1 H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 3H), 7,00 - 6,94 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1 H), 4,46 - 4,39 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,44-1,39 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{14}H_{13}NO_3$ : 243,09; encontrado: 243,8 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20
- 25

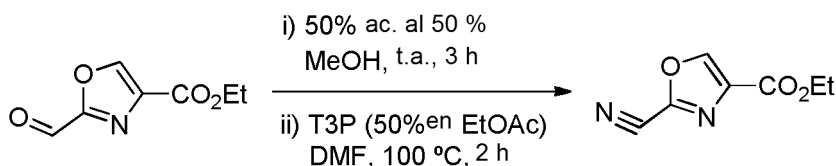
#### 2-Formiloxazol-4-carboxilato de etilo



- 30 Se añadió gota a gota  $OsO_4$  [10 ml, 0,41 mmol, 4 % en  $H_2O$ ] a una solución de 2-estiriloxazol-4-carboxilato de (E)-etilo (4 g, 16,44 mmol) y N-óxido de trimetilamina (1,84 g, 24,5 mmol) en acetona- $H_2O$  (88 ml; 10:1 v/v). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar un intermedio (1,5 g, 5,41 mmol) que se disolvió en benceno anhidro (30 ml). Se añadió  $K_2CO_3$  (0,85 g, 6,17 mmol) a la mezcla de reacción seguido de  $Pb(OAc)_4$  (2,73 g, 6,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se inactivó con una solución saturada de  $NaHCO_3$ . El producto orgánico se extrajo con EtOAc. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar
- 35

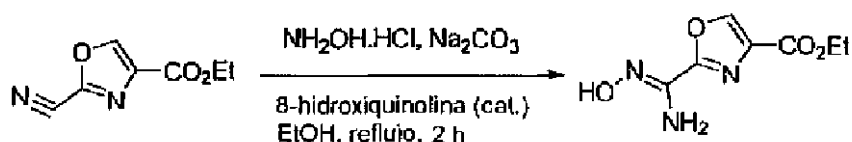
2-formiloxazol-4-carboxilato de etilo (0,65 g, rendimiento global del 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,84 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 4,49 - 4,44 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,45-1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>: 169,04; encontrado: 169,8 (M+H)<sup>+</sup>.

2-Cianooxazol-4-carboxilato de etilo



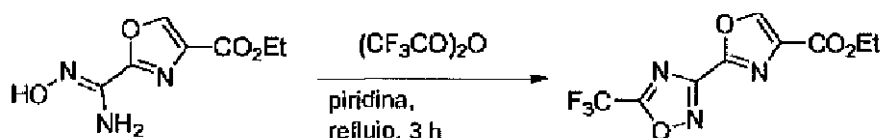
Una solución de 2-formiloxazol-4-carboxilato de etilo (650 mg, 3,84 mmol) en metanol (25 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota hidroxilamina acuosa al 50 % (0,22 ml, 7,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto (0,52 g) obtenido se disolvió en DMF (20 ml). Se añadió T3P (3,4 ml, 5,65 mmol; 50 % en EtOAc) a la mezcla de reacción y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y el producto orgánico se extrajo con EtOAc. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-cianooxazol-4-carboxilato de etilo (0,34 g, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,39 (s, 1 H), 4,48 - 4,41 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 - 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

15 **2-(N'-Hidroxycarbamimidoil)oxazol-4-carboxilato de etilo**



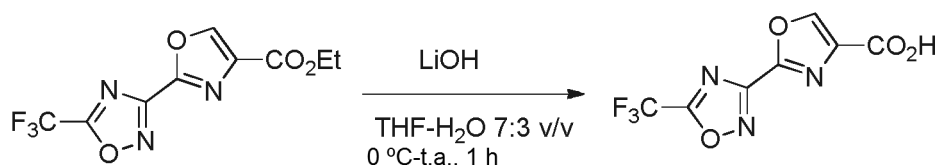
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-cianooxazol-4-carboxilato de etilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (500 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 199,06; encontrado: 199,8 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **2-(5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo**



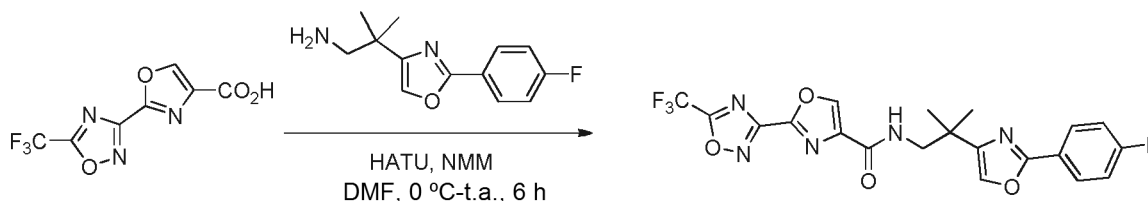
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(N'-hidroxycarbamimidoil)oxazol-4-carboxilato de etilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (50 mg, rendimiento del 7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (s, 1 H), 4,49 - 4,44 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,45 - 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 277,03; encontrado: 277,9 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Ácido 2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)oxazol-4-carboxílico**

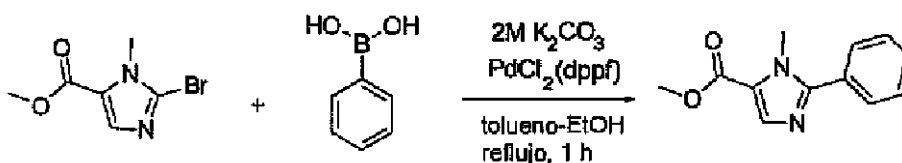


Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo como se describió en el ejemplo 43 etapa 2 (25 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,65 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 249,00; encontrado: 248,0 (M-H)<sup>-</sup>.

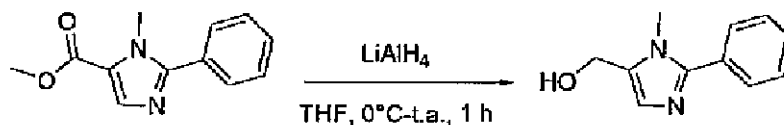
30

**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)oxazol-4-carboxamida**

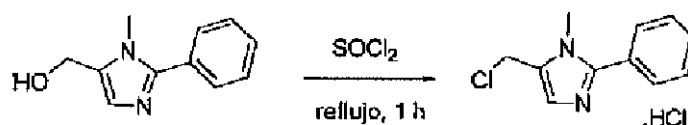
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)oxazol-4-carboxílico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (6 mg, rendimiento del 13 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,49 (s, 1 H), 8,25 - 8,21 (m, 2H), 7,46 (s, 1 H), 7,23 - 7,19 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,62 - 3,60 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 1,39 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4$ : 465,11; encontrado: 466,1 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 93****1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo**

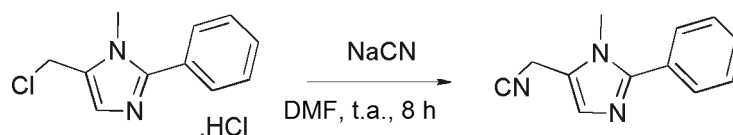
Se disolvieron metil-2-bromo-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato (1 g, 4,56 mmol) y ácido fenilborónico (0,67 g, 5,48 mmol) en tolueno-EtOH (80 ml, 5:3 v/v) y la solución se purgó con argón durante 10 min. Se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 ml, solución 2 M) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  catalítico (82 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH ~6 usando 1,5N HCl y el producto en bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 35-45 % en éter de petróleo) para conseguir 1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (800 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (s, 1 H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ : 216,09; encontrado: 2168,8 (M+H) $^+$ .

**(1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)metanol**

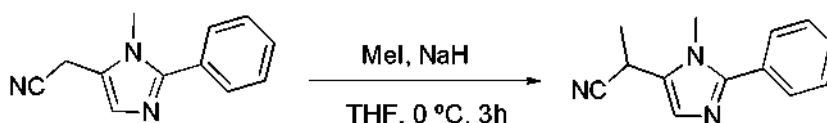
Este compuesto se sintetizó a partir de 1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (600 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,50 - 7,48 (m, 3H), 7,00 (s, 1 H), 4,64 (s, 2H), 3,72 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ : 188,09; encontrado: 188,8 (M+H) $^+$ .

**Clorhidrato de 5-(clorometil)-1-metil-2-fenil-1H-imidazol**

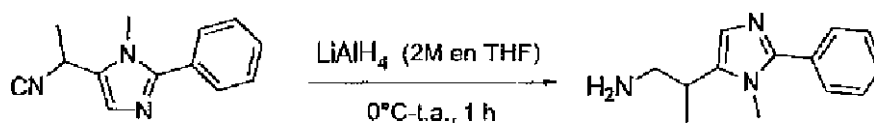
Una solución de (1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)metanol (0,600 g, 3,19 mmol) en  $\text{SOCl}_2$  seco (11 ml) se calentó a reflujo a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se coevaporó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y después se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a succión para proporcionar clorhidrato de 5-(clorometil)-1-metil-2-fenil-1H-imidazol (0,67 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  7,79 - 7,79 (m, 6H), 4,98 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

**2-(1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)acetonitrilo**

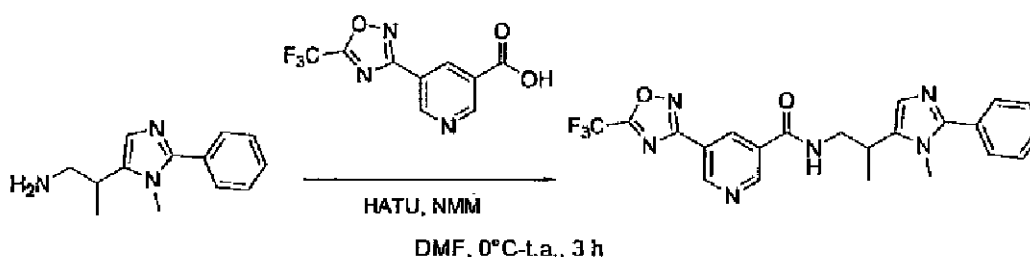
5 Este compuesto se sintetizó a partir de clorhidrato de 5-(clorometil)-1-metil-2-fenil-1H-imidazol como se describió en el ejemplo 77 etapa 1 (400 mg, rendimiento del 90 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 3H), 7,12 (s, 1 H), 3,79 (s, 2H), 3,71 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: 197,10; encontrado: 197,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)propanonitrilo**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (170 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,10 (m, 1 H), 4,00 - 3,95 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3H), 1,83 - 1,81 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>: 211,11; encontrado: 211,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)propan-1-amina**

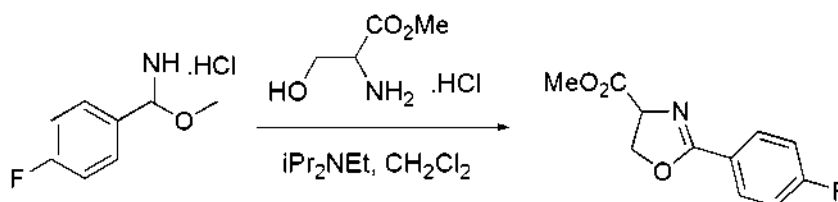
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)propanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (155 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>: 215,14; encontrado: 215,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

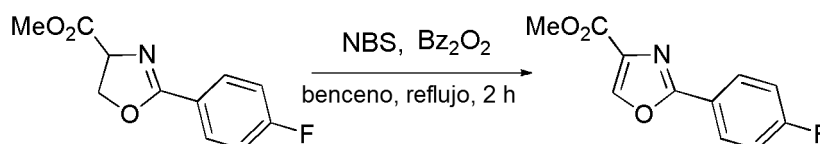
20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)propan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (35 mg, rendimiento del 28 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,36 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 9,28-9,26 (m, 2H), 8,84 - 8,83 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,63 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 4H), 6,92 (s, 1 H), 3,70 (s, 3H), 3,66 - 3,61 (m, 1 H), 3,32 - 3,28 (m, 1 H), 3,22 - 3,17 (m, 1 H), 1,33-1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 456,15; encontrado: 457,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

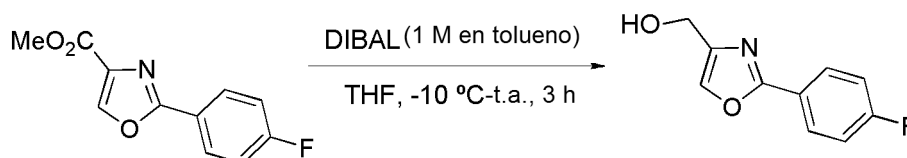


**Ejemplo 94****2-(4-Fluorofenil)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo**

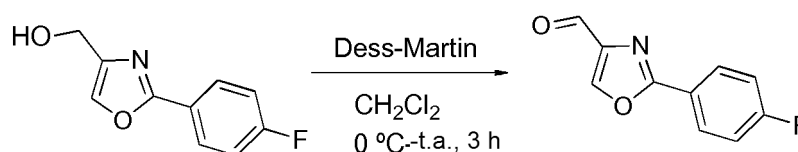
5 Se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (11 ml, 63,3 mmol) a una solución de clorhidrato de 4-fluorobenzoimidato de metilo (10 g, 52,74 mmol) y la sal HCl del éster metílico de DL-serina (9,9 g, 63,63 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para conseguir 2-(4-fluorofenil)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (9,5 g, rendimiento del 81 %) en forma de un líquido de color naranja. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,73 - 4,57 (m, 2H), 3,83 (s, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$ : 223,06; encontrado: 223,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-carboxilato de metilo**

15 Se añadió peróxido de benzoilo (0,49 g, 2,0 mmol) a una solución de 2-(4-fluorofenil)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (9,0 g, 40,3 mmol) en benceno seco (180 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min. Después, se añadió *N*-bromosuccinimida (8,6 g, 48,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y el producto en bruto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa al 10 % de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para conseguir 2-(4-fluorofenil)oxazol-4-carboxilato de metilo (6 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (s, 1 H), 8,14 - 8,10 (m, 2H), 7,19 - 7,15 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_3$ : 221,05; encontrado: 221,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)metanol**

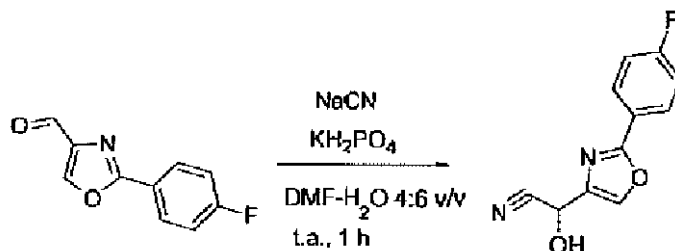
25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-fluorofenil)oxazol-4-carboxilato de metilo como se describió en el ejemplo 64 etapa 4 (4,5 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 - 8,01 (m, 2H), 7,65 (s, 1 H), 7,18 - 7,12 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_2$ : 193,05; encontrado: 193,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-carbaldehído**

30 Este compuesto se sintetizó a partir de (2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)metanol como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (2,8 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,01 (s, 1H), 8,32 (s,

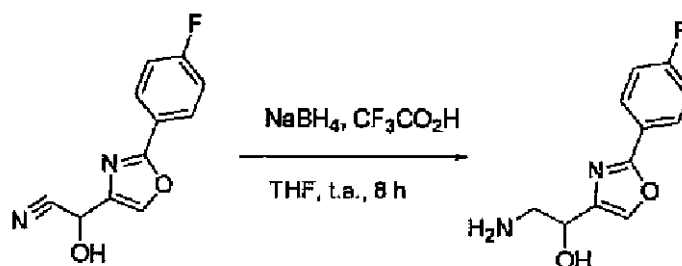
1 H), 8,14 - 8,10 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{10}H_6FNO_2$ : 191,04; encontrado: 191,8 (M+H)<sup>+</sup>.

### 2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxiacetonitrilo



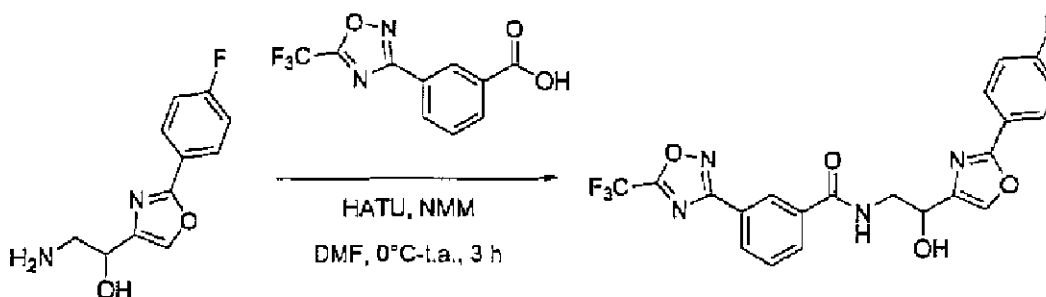
- 5 Se añadieron  $KH_2PO_4$  (712 mg, 5,23 mmol) y NaCN (251 mg, 5,12 mmol) a una solución de 2-(4-fluorofenil)oxazol-4-carbaldehído (500 mg, 2,62 mmol) en DMF- $H_2O$  (10 ml, 4:6, v/v). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con  $H_2O$  y salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxiacetonitrilo (500 mg, rendimiento del 87 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,88 (s, 1 H), 7,20 - 7,16 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,62 (s, 1 H), 4,38 (s a, 1 H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{11}H_7FN_2O_2$ : 218,05; encontrado: 218,8 (M+H)<sup>+</sup>.

### 2-Amino-1-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etanol

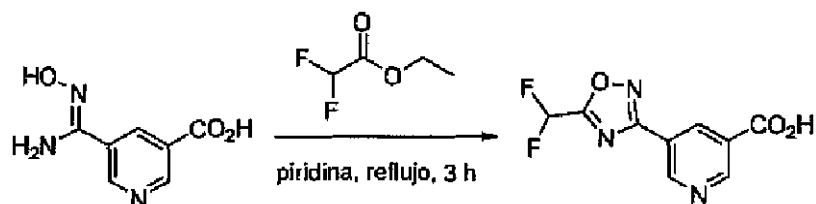


- 15 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,35 ml, 4,60 mmol) a una suspensión de  $NaBH_4$  (0 174 g, 4,60 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C, seguido de la adición de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxiacetonitrilo (0 20 g, 0,92 mmol) también en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, y después se concentró a presión reducida y se diluyó con agua enfriada con hielo. La mezcla se acidificó a pH ~2 usando HCl 1,5 N a 0 °C y después se calentó a 50 °C durante 20 min. La solución se basificó con una solución acuosa de  $NH_4OH$  y el producto orgánico se extrajo con  $CHCl_3$ . Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etanol (120 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{11}H_{11}FN_2O_2$ : 222,08; encontrado: 222,8 (M+H)<sup>+</sup>.

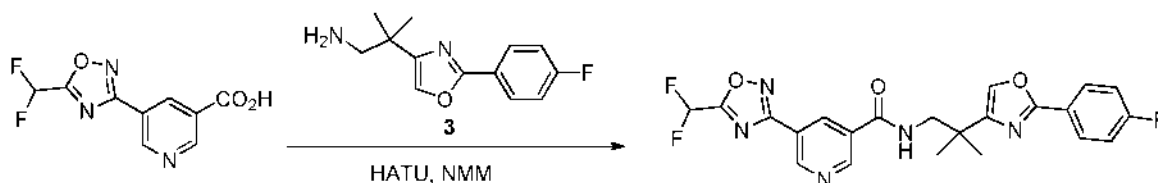
### N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxietil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



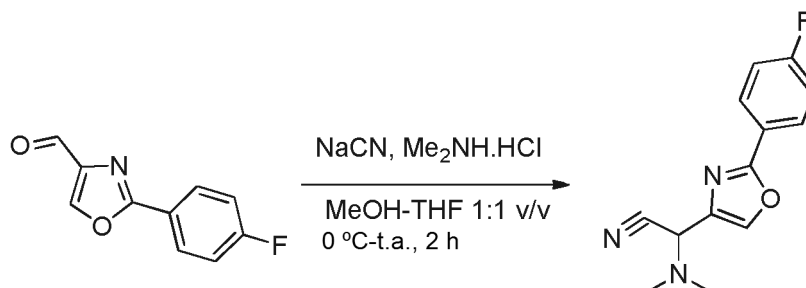
- 25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etanol y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (70 mg, rendimiento del 39 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,51 (m, 1 H), 8,28 - 8,26 (m, 1 H), 8,08 - 8,01 (m, 3H), 7,73 (s, 1 H), 7,66 - 7,62 (m, 1 H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 5,05-5,03 (m, 1 H), 4,12 - 4,06 (ddd,  $J = 14,1$  Hz, 6,3 Hz, 3,8 Hz, 1 H), 3,91 - 3,85 (m, 1 H), 3,77 (s a, 1 H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{21}H_{14}F_4N_4O_4$ : 462,10; encontrado: 463,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 95****Ácido 5-(5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico**

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-(*N'*-hidroxicarbamimidoyl)nicotínico usando difluoroacetato de etilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (100 mg, rendimiento del 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,94 (s a, 1 H), 9,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 9,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,76 - 8,75 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,73 - 7,47 (m, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 241,03; encontrado: 241,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**5-(5-(Difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)nicotinamida**

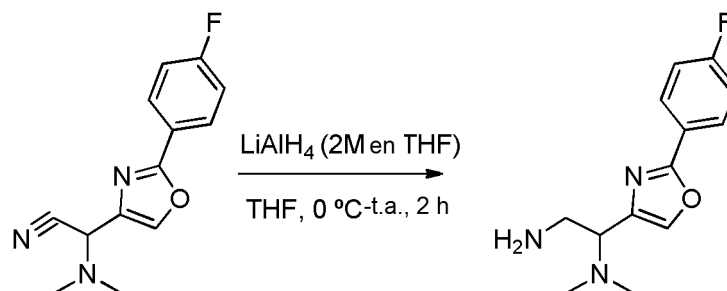
- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-(5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (45 mg, rendimiento del 24 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 9,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,82 - 8,78 (m, 1 H), 8,75 - 8,74 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,04 - 8,00 (m, 3H), 7,74 - 7,48 (m, 1 H), 7,38 - 7,33 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,55 - 3,53 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 457,14; encontrado: 458,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**15 Ejemplo 96****2-(Dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo**

- 20 Se disolvió 2-(4-fluorofenil)oxazol-4-carbaldehído (1,0 g, 5,23 mmol) en THF-MeOH (20 ml, 1:1 v/v). Esta solución se añadió a una solución de clorhidrato de dimetilamina (470 mg, 5,7 mmol) y NaCN (640 mg, 13,0 mmol) en agua. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo (1,0 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O: 245,10; encontrado: 245,9 (M+H)<sup>+</sup>.

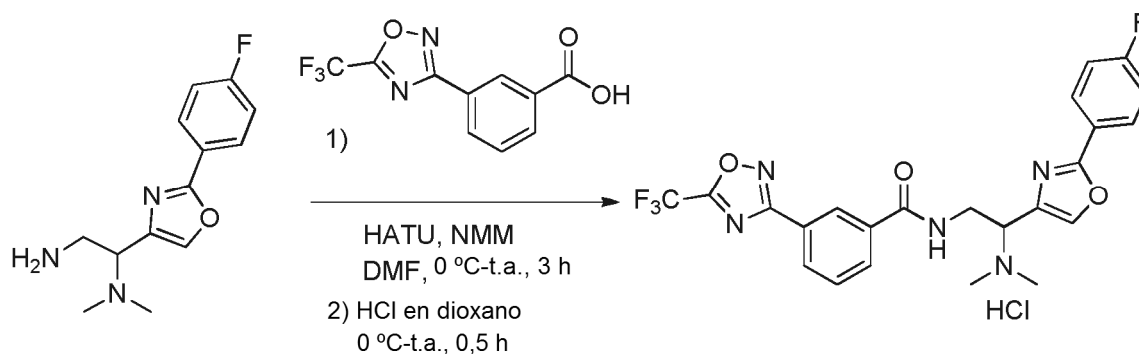
25

1-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina



5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (0,6 g) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$ : 249,13; encontrado: 249,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

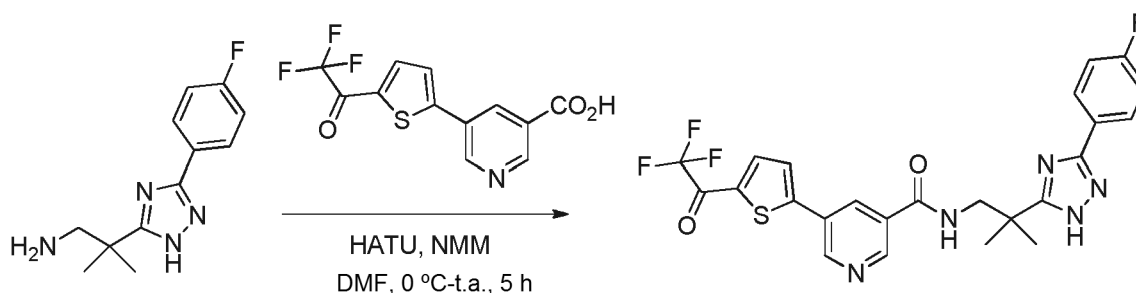
**Clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



10 Se sintetizó N-(2-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzamida a partir de 1-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6. La base libre se agitó después con HCl en solución de dioxano (4 ml) durante 0,5 h a 0 °C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con éter dietílico para proporcionar clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida (130 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,39 (s a, 1 H), 9,18 - 9,15 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,55 - 8,54 (m, 2H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 8,21 - 8,19 (m, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 7,79 - 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,45 - 7,41 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,84 - 4,81 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,20 - 4,13 (m, 1 H), 3,87 - 3,82 (m, 1 H), 2,87 - 2,84 (dd, J = 6,9 Hz, 5,0 Hz, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$ : 489,14; encontrado: 490,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**Ejemplo 97**

20 **N-(2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-5-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiopen-2-il)nicotinamida**

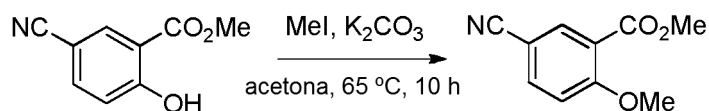


25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiopen-2-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (28 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un líquido viscoso de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,01 - 8,98 (m, 1 H), 8,80 - 8,77 (m, 1 H), 8,51 - 8,48 (m, 1 H), 8,21 - 8,19 (m, 1 H), 8,01 - 7,96 (m, 4H), 7,24 - 7,19 (m, 2H),

3,59-3,57 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 1,42 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{24}H_{19}F_4N_5O_2S$ : 517,12; encontrado: 516,4 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 98

#### 5-Ciano-2-metoxibenzoato de metilo

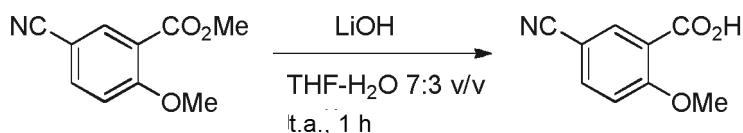


5

Una solución de 5-ciano-2-hidroxibenzoato de metilo (2 g, 11,2 mmol) en acetona seca (50 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota  $K_2CO_3$  (2,34 g, 16,9 mmol) seguido de MeI (1,1 ml, 16,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 65 °C durante 10 h y después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para producir 5-ciano-2-metoxibenzoato de metilo (600 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 8,11 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,78 - 7,74 (dd,  $J = 8,8$  Hz, 2,2 Hz, 1 H), 7,08 - 7,05 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{10}H_9NO_3$ : 191,06; encontrado: 191,8 (M+H)<sup>+</sup>.

10

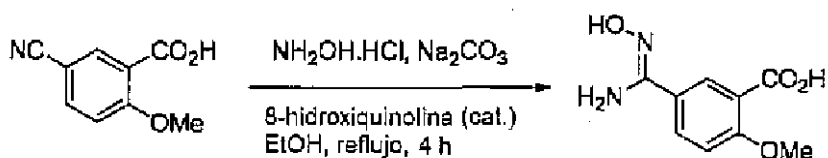
#### Ácido 5-ciano-2-metoxibenzoico



Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-ciano-2-metoxibenzoico como se describió en el ejemplo 43 etapa 2 (300 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) δ 13,13 (s a, 1H), 8,02 - 8,01 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,99 - 7,96 (dd,  $J = 8,8$  Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,30 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 3,90 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_9H_7NO_3$ : 177,04; encontrado: 175,6 (M-H)<sup>-</sup>.

15

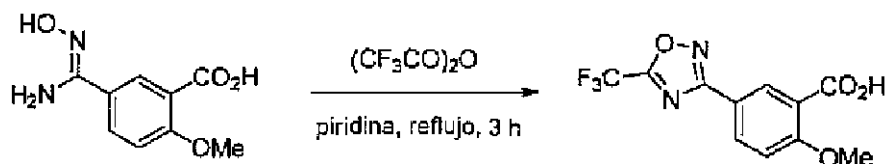
#### Ácido 5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxibenzoico



20

Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-ciano-2-metoxibenzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (300 mg) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_9H_{10}N_2O_4$ : 210,06; encontrado: 210,8 (M+H)<sup>+</sup>.

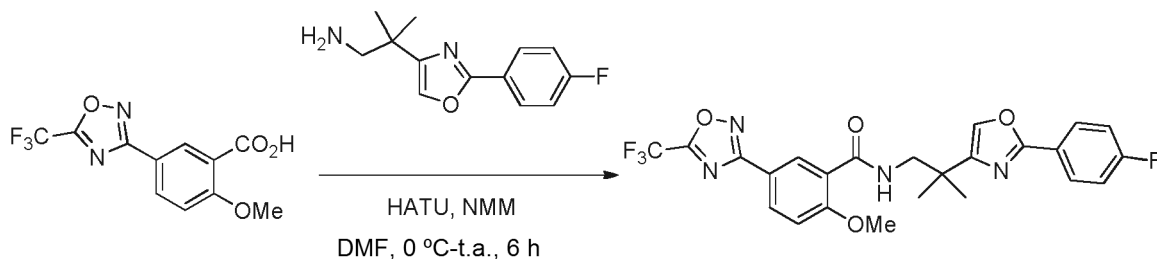
#### Ácido 2-metoxi-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



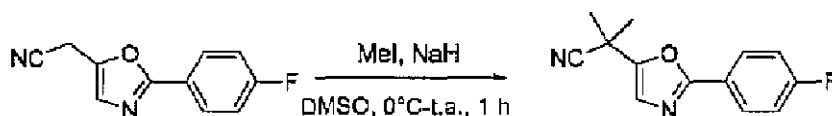
25

Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-metoxibenzoico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (40 mg, rendimiento del 35 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ) δ 13,05 (s a, 1 H), 8,30 - 8,29 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 8,20 - 8,16 (dd,  $J = 8,8$  Hz, 2,2 Hz, 1 H), 7,38 - 7,35 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 3,92 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{11}H_7F_3N_2O_4$ : 288,04; encontrado: 286,7 (M-H)<sup>-</sup>.

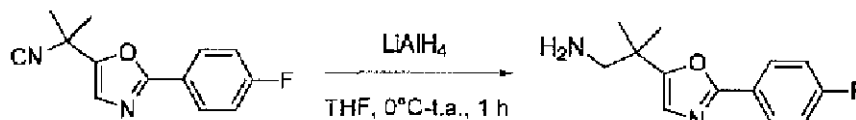
30

**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-2-metoxi-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benamida**

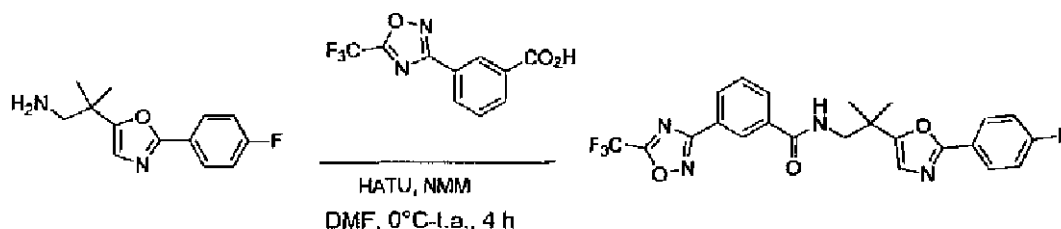
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 2-metoxi-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (40 mg, rendimiento del 36 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,64 - 8,63 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,45 - 8,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,24 - 8,21 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 7,83 (s, 1 H), 7,34 - 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,27 - 7,23 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,72 - 3,71 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 504,14; encontrado: 505,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 99****2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)acetone nitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (170 mg, rendimiento del 60 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 - 8,02 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,06 (s, 1 H), 1,81 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O: 230,09; encontrado: 230,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-5-il)-2-metilpropan-1-amina**

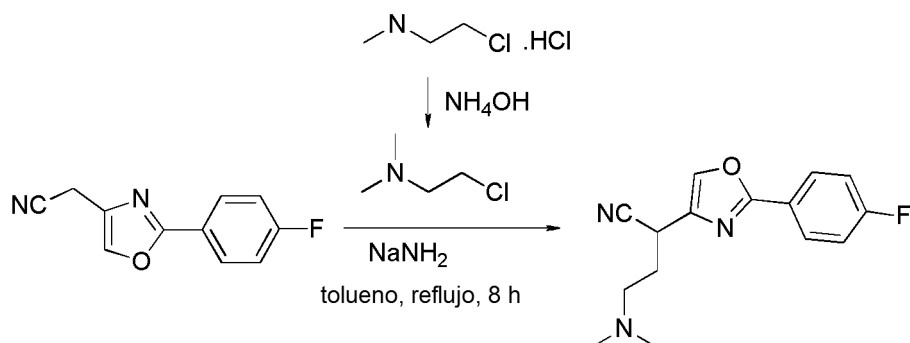
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (100 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O: 234,12; encontrado: 235,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

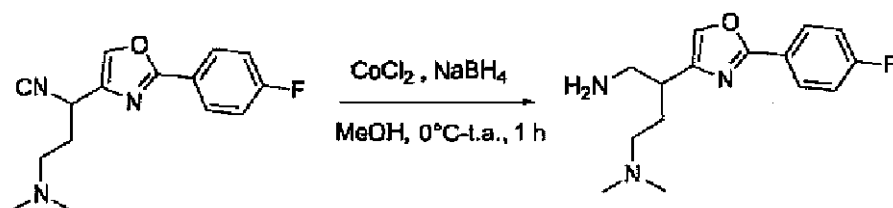
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (30 mg, rendimiento del 15 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,48 - 8,47 (m, 1 H), 8,28 - 8,25 (m, 1 H), 8,00 - 7,97 (m, 3H), 7,68 - 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,16 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1 H), 3,66 (s, 2H), 1,46 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 474,13; encontrado: 475,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 100

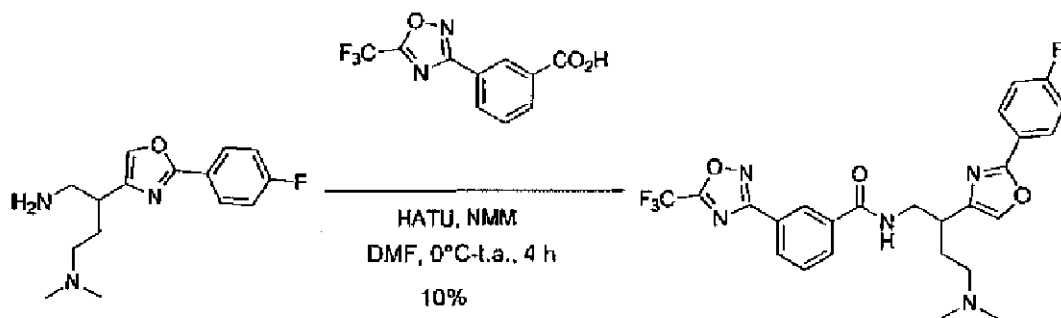
## 4-(Dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)butanonitrilo



5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo y clorhidrato de 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina como se describió en el ejemplo 16 etapa 1b (400 mg, rendimiento del 48 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,10 - 8,07 (m, 2H), 7,99 (m, 1 H), 7,29-7,25 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 4,24 - 4,20 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 2,59 - 2,46 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,23 - 2,17 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$ : 273,13; encontrado: 274,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

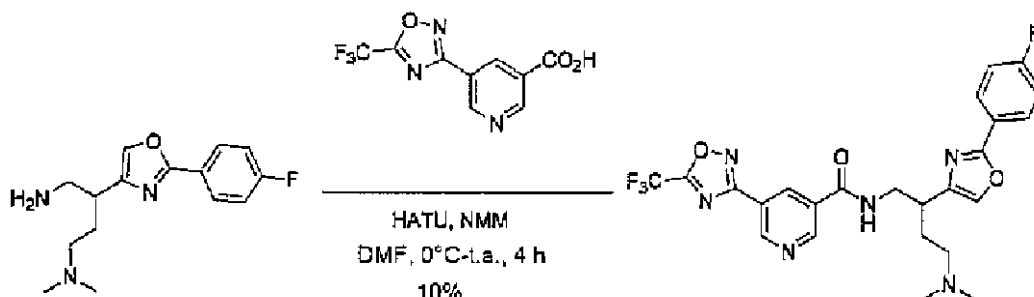
3-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-*N1,N1*-dimetilbutano-1,4-diamina

10 Se añadió cloruro de cobalto (II) (380 mg, 2,9 mmol) a una solución de 4-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)butanonitrilo (400 mg, 1,46 mmol) en metanol seco (10 ml) a 0 °C, seguido de borohidruro sódico (550 mg, 14,6 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se inactivó cuidadosamente con agua enfriada con hielo y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(2-(4- fluorofenil)oxazol-4-il)-*N1,N1*-dimetilbutano-1,4-diamina en bruto (180 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}$ : 277,16; encontrado: 278,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

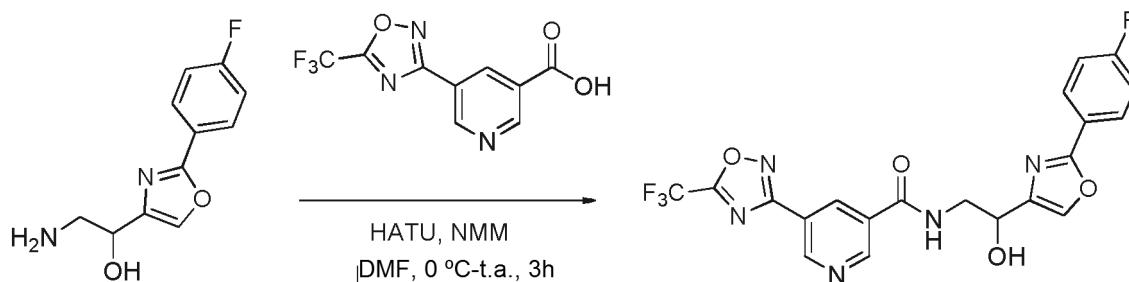
*N*-(4-(Dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)butil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-*N1,N1*-dimetilbutano-1,4-diamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (17 mg, rendimiento del 10 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,55 - 8,54 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,30 - 8,27 (m, 1 H), 8,08 - 8,02 (m, 3H), 7,82 (s, 1 H), 7,71 - 7,67 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,26 - 7,21 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 1 H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 6H), 2,04 - 1,98 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$ : 518,17; encontrado: 519,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

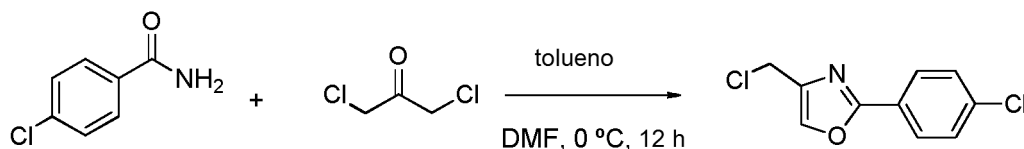
25

**Ejemplo 101*****N*-(4-(Dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)butil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-*N1,N1*-dimetilbutano-1,4-diamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (16 mg, rendimiento del 10 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,39 - 9,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,85 - 8,84 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,08 - 8,05 (m, 2H), 7,84 (s, 1 H), 7,26 - 7,22 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 1 H), 2,63 - 2,46 (m, 2H), 2,37 (m, 6H), 2,06 - 2,00 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 518,17; encontrado: 519,2 (M+H)<sup>+</sup>.

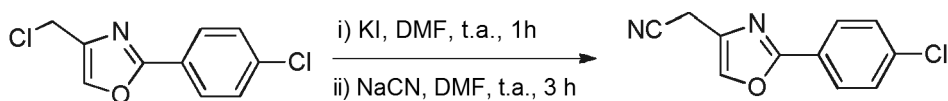
**10 Ejemplo 102*****N*-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxietil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-1-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etanol y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (120 mg, rendimiento del 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 9,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 9,13 - 9,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,84 - 8,83 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,03 - 8,00 (dd, *J* = 8,5 Hz, 5,5 Hz, 2H), 7,39 - 7,35 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,74-5,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,85 - 4,81 (m, 1 H), 3,77 - 3,71 (m, 1 H), 3,56 - 3,49 (m, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 463,09; encontrado: 464,0 (M+H)<sup>+</sup>.

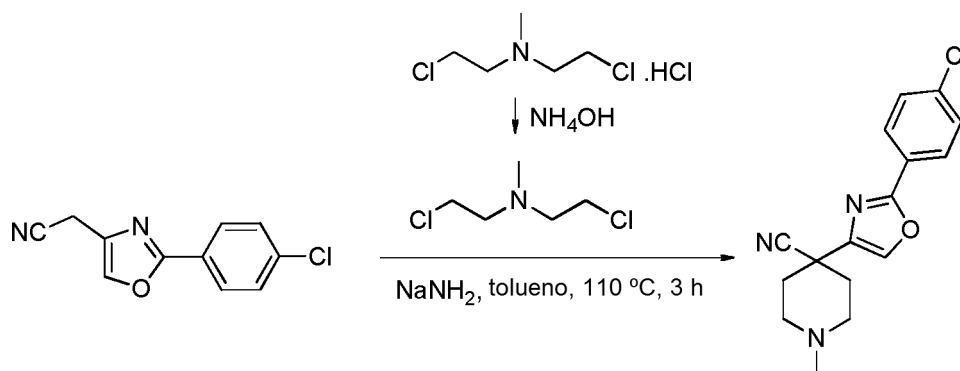
**Ejemplo 103****20 4-(Clorometil)-2-(4-clorofenil)oxazol**

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-clorobenzamida y 1,3-dicloroacetona como se describió en el ejemplo 74 etapa 1 (3,4 g, rendimiento del 46 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01-7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (s, 1 H), 7,47 - 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,59 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H).

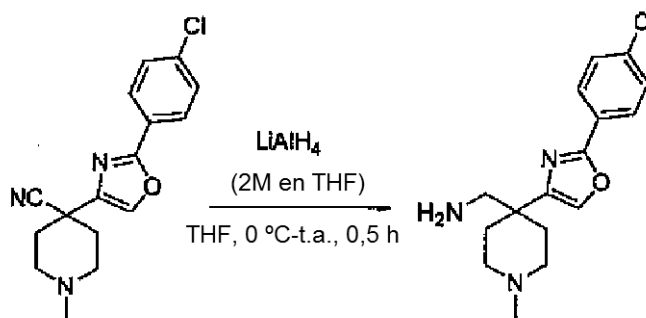


**2-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo**

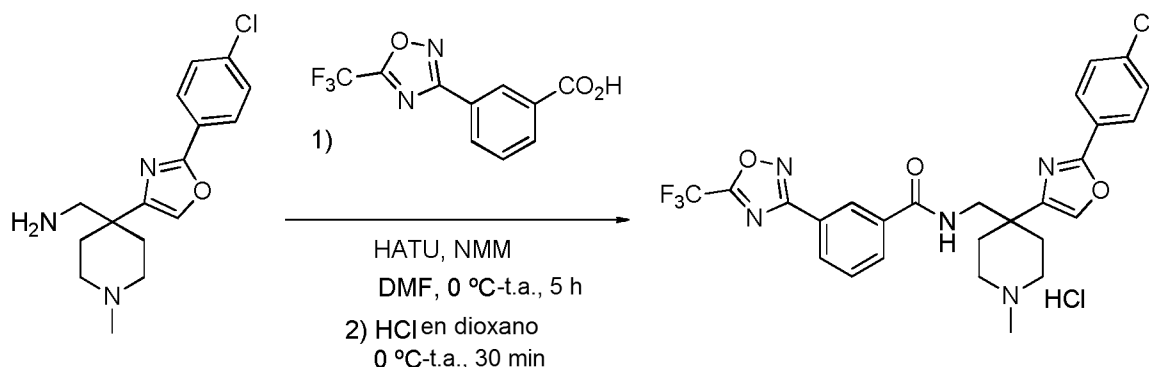
- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)oxazol como se describió en el ejemplo 71 etapa 2 (1,7 g, rendimiento del 53 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 - 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 - 7,74 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,47 - 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 1,3 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O: 218,02; encontrado: 219,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**4-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-carbonitrilo**

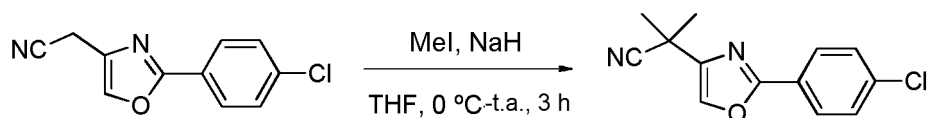
- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 16 etapa 1b (140 mg, rendimiento del 20 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,74 (s, 1 H), 7,47 - 7,45 (m, 2H), 3,67 - 3,63 (m, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,99 - 2,95 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,49 - 2,46 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O: 301,10; encontrado: 302,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**(4-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina**

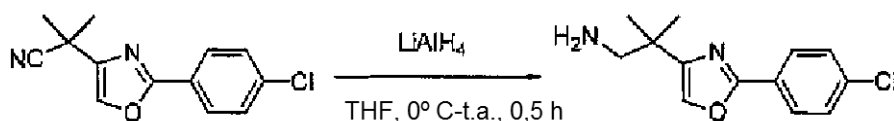
- 15 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (100 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O: 305,13; encontrado: 306,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Clorhidrato de *N*-(4-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

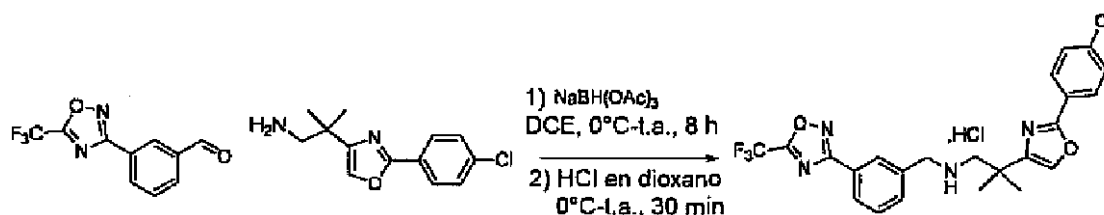
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 96 etapa 3 (12 mg, rendimiento del 5 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [free amina] δ 8,56 (s, 1 H), 8,28 - 8,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,13 - 8,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,02-8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,79 - 7,75 (m, 1 H), 7,66 - 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,42 - 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,77 - 3,76 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 2,79 - 2,77 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,42 (m, 3H), 2,22 - 2,21 (m, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 545,14; encontrado: 546,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 104****2-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)acetoniitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (300 mg, rendimiento del 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 - 7,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (s, 1 H), 7,46 - 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O: 246,06; encontrado: 247,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (155 mg, rendimiento del 59 %) y se usó sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O: 250,09; encontrado: 251,1 (M+H)<sup>+</sup>.

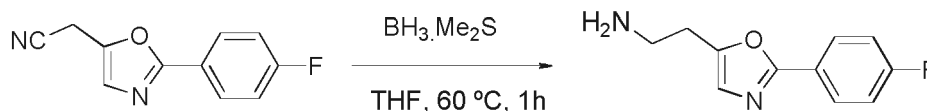
**Clorhidrato de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metil-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)propan-1-amina**

25 Se sintetizó 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metil-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)propan-1- amina a partir de 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído y 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina como se describió en el ejemplo 7 etapa 3. Después, la amina libre se trató con HCl en dioxano (2 M) a 0 °C y se agitó

a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante el lavado con hexano seco para conseguir clorhidrato de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metil-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)propan-1-amina (20 mg, rendimiento del 6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,87 (s a, 2H), 8,26 (s, 1 H), 8,11 - 8,08 (m, 2H), 7,85 - 7,80 (m, 3H), 7,69 - 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 - 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 476,12; encontrado: 477,2 (M+H)<sup>+</sup>.

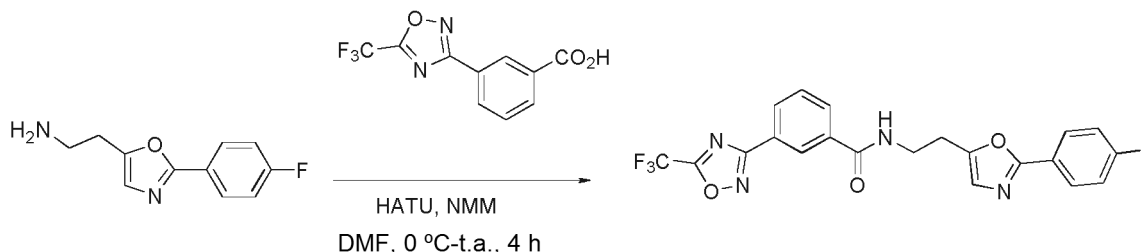
### Ejemplo 105

#### 2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-5-il)etanamina



- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (70 mg) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O: 206,09; encontrado: 206,8 (M+H)<sup>+</sup>.

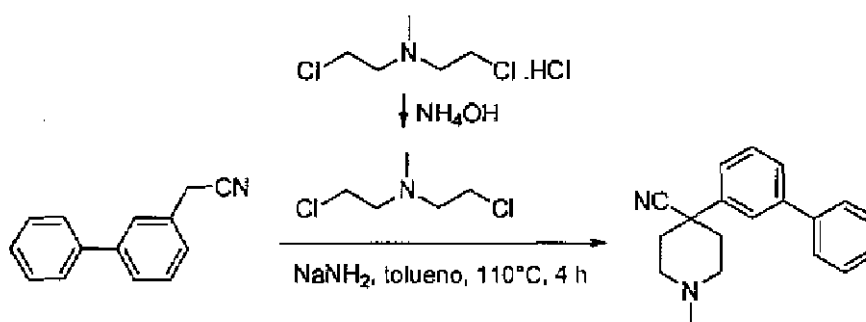
#### *N*-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



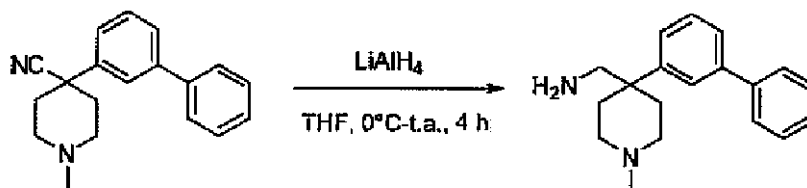
- 15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (28 mg, rendimiento del 20 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,56 - 8,55 (m, 1 H), 8,30 - 8,28 (dc, *J* = 7,8 Hz, 0,9 Hz, 1 H), 8,06 - 8,04 (m, 1 H), 8,00 - 7,96 (dd, *J* = 9,0 Hz, 5,3 Hz, 2H), 7,71-7,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,17 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (s, 1 H), 3,78 - 3,75 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,15 - 3,12 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 446,10; encontrado: 447,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 106

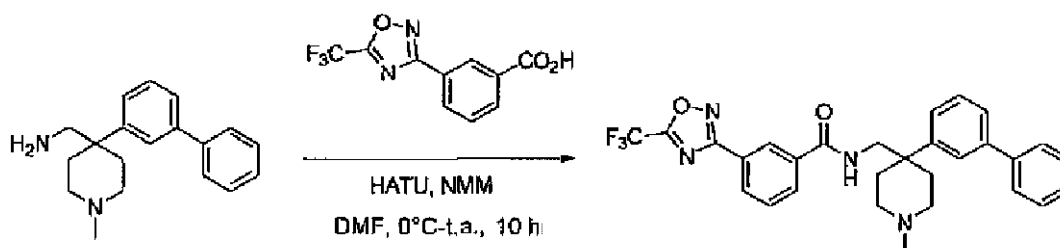
#### 4-([1,1'-Bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-carbonitrilo



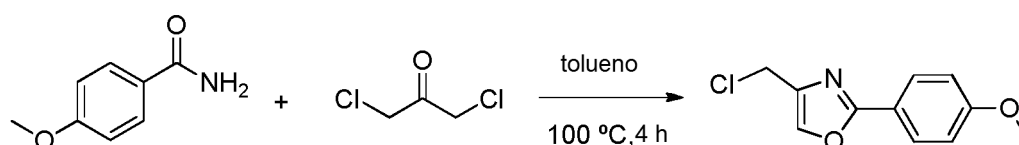
- 25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-([1,1'-bifenil]-3-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 16 etapa 1 b (500 mg, rendimiento del 35 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (m, 1 H), 7,64 - 7,60 (m, 3H), 7,53 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1 H), 3,08 - 3,05 (m, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 - 2,20 (m, 4H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>: 276,16; encontrado: 277,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**(4-([1,1'-Bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina**

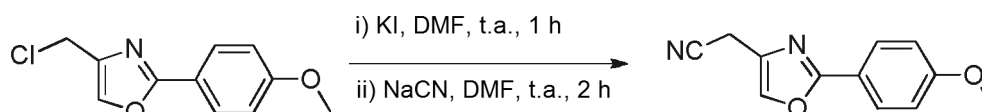
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (250 mg, rendimiento del 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 7,63 - 7,58 (m, 3H), 7,52 - 7,42 (m, 4H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,91 - 1,86 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>: 280,19; encontrado: 281,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-((4-([1,1'-Bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

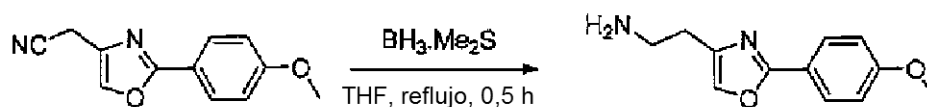
10 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (60 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,39 (m, 1 H), 8,23 - 8,21 (m, 1 H), 7,90 - 7,88 (m, 1 H), 7,64 - 7,54 (m, 4H), 7,49 - 7,47 (m, 3H), 7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 1 H), 3,60 (m, 2H), 2,79 - 2,76 (m, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 4H), 2,23 (m, 3H), 2,11 - 2,06 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 520,21; encontrado: 521,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**15 Ejemplo 107****4-(Clorometil)-2-(4-metoxifenil)oxazol**

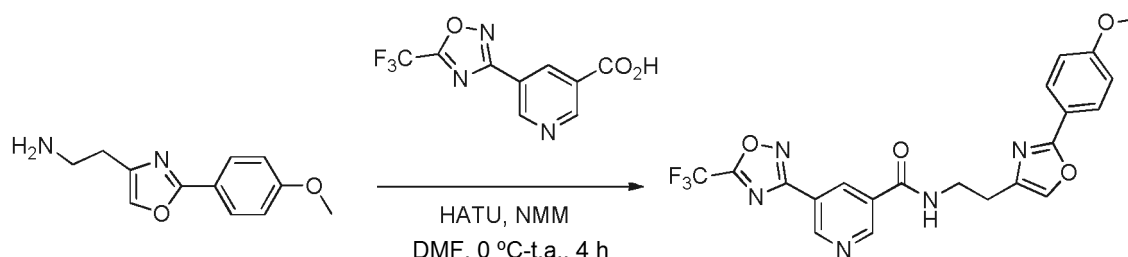
20 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-metoxibenzamida y 1,3-dicloroacetona como se describió en el ejemplo 74 etapa 1 (2,3 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 - 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (s, 1 H), 6,97 - 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>: 223,04; encontrado: 223,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Metoxifenil)oxazol-4-il)acetonitrilo**

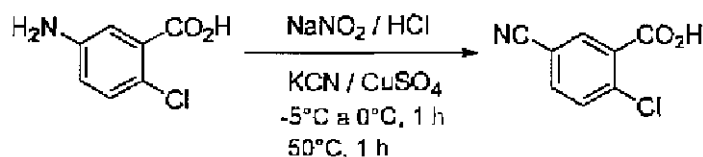
25 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(clorometil)-2-(4-metoxifenil)oxazol como se describió en el ejemplo 71 etapa 2 (0,65 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 - 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (s, 1 H), 6,99 - 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 214,07; encontrado: 214,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(2-(4-Metoxifenil)oxazol-4-il)etanamina**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (130 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 218,11; encontrado: 218,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(2-(4-Metoxifenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

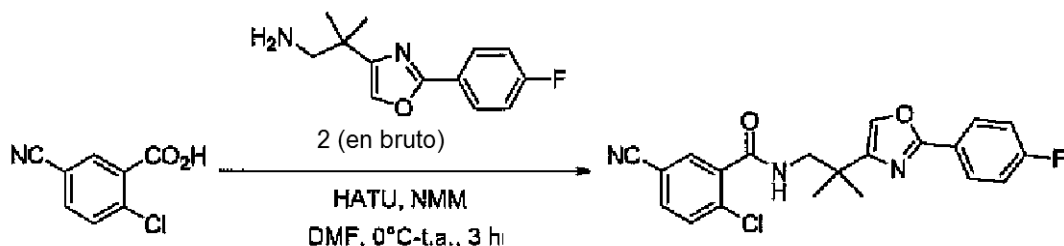
10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (35 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,47 (m, 1 H), 9,34 (m, 1 H), 8,90 - 8,89 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,08 - 8,06 (m, 1 H), 8,03 - 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (s, 1 H), 6,99- 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 - 3,84 (m, 2H), 2,96 - 2,93 (t, J = 5,9 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 459,12; encontrado: 460,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 108****Ácido 2-cloro-5-cianobenzoico**

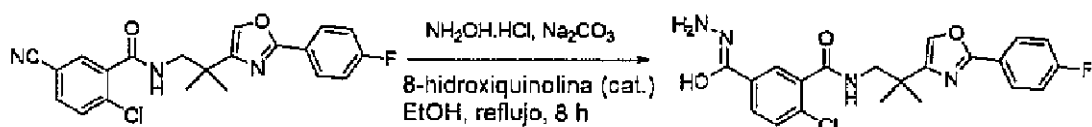
15 Una solución de NaNO<sub>2</sub> (2,21 g, 32 mmol) en agua (10 ml) se añadió a una solución de ácido 5-amino-2-clorobenzoico (5,0 g, 29,14 mmol) en agua (40 ml) a 0 °C, seguido de la adición de HCl conc. (10 ml) a -5 °C. La mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 1 h más y después se añadió gota a gota la solución de diazonio en una solución de cuprotetracianuro potásico [preparado mediante la adición gota a gota de una solución de KCN (10 g, 15,38 mmol) en agua (18 ml) a una solución de CuSO<sub>4</sub> (7 g, 43,8 mmol) en agua (12 ml) a 70 °C] a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con una solución HCl 1,5 N y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente MeOH al 1-2 % en CHCl<sub>3</sub>) para conseguir ácido 2-cloro-5-cianobenzoico (1,8 g, rendimiento del 34 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,92 (s a, 1 H), 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,02 - 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1 H), 7,80 - 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClNO<sub>2</sub>: 180,99; encontrado: 179,6 (M-H)<sup>-</sup>.

20

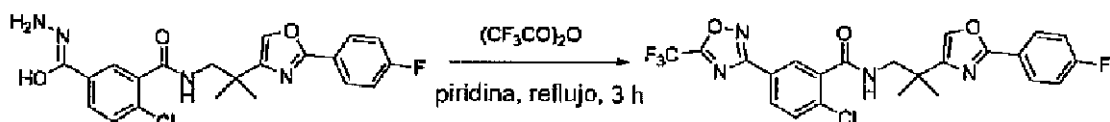
25

**2-Cloro-5-ciano-N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)benzamida**

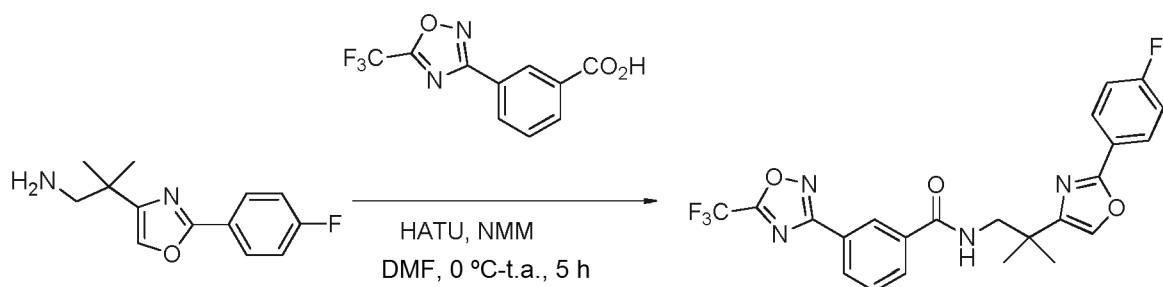
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 2-cloro-5-cianobenzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (300 mg, rendimiento del 44 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 1 H), 7,56 - 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,17-7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,68 - 3,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 397,10; encontrado: 396,4 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ácido 4-Cloro-3-((2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)carbamoi)benzohidrazónico**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-cloro-5-ciano-N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)benzamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (230 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ 8,06 - 8,02 (m, 2H), 7,74 - 7,73 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 1 H), 7,46 - 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,24 - 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,40 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 430,12; encontrado: 429,4 (M-H)<sup>-</sup>.

**2-Cloro-N-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

20 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 4-cloro-3-((2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)carbamoi)benzohidrazónico como se describió en el ejemplo 1 etapa 5 (100 mg, rendimiento del 37 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,15 - 8,12 (m, 2H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 - 7,66 (m, 1 H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,43 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 508,09; encontrado: 509,1 (M+H)<sup>+</sup>.

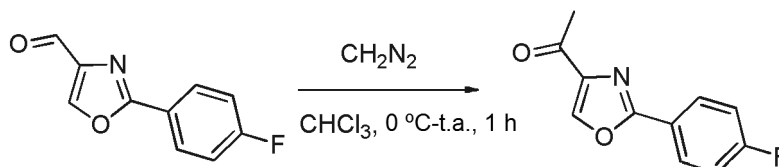
**Ejemplo 109****N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (18 mg, rendimiento del 12 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,09 - 8,05 (m, 3H), 7,78 (s, 1 H), 7,71 - 7,68

(t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,24- 7,19 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,41 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_3$ : 474,13; encontrado: 475,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 110

#### 1-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)etanona

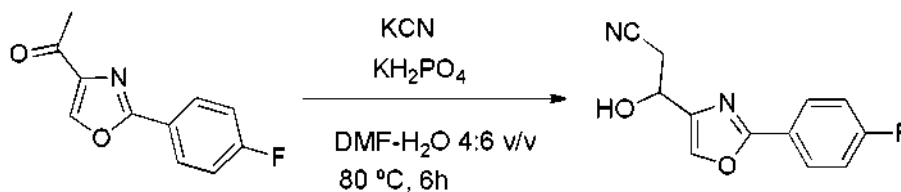


5

Una solución de 2-(4-fluorofenil)oxazol-4-carbaldehído (400 mg, 2,09 mmol) en cloroformo seco (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una solución recién preparada de diazometano en éter (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO<sub>3</sub>. El producto en bruto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 5-8 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etanona (250 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (s, 1 H), 8,12 - 8,09 (m, 2H), 7,21 - 7,17 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 2,60 (s, 3H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{11}H_8FNO_2$ : 205,05; encontrado: 205,9 (M+H)<sup>+</sup>.

10

#### 3-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-3-hidroxiopropanonitrilo

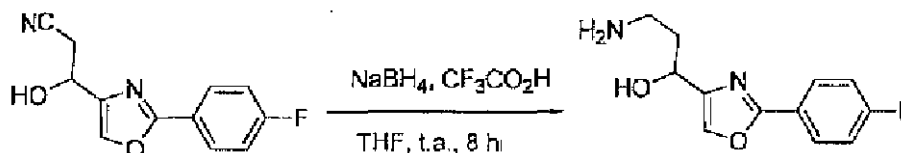


15

Una solución de 1-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etanona (250 mg, 1,22 mmol) en DMF-H<sub>2</sub>O (7 ml; 2:5 v/v) se enfrió a 0 °C y se añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (327 mg, 2,4 mmol), seguido de KCN (116 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C 10 h y después se diluyó con agua. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente 8-12 % EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 3-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-3-hidroxiopropanonitrilo (60 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1 H), 8,03 - 7,98 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 5,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,34 (t  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,13 - 6,12 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 4,93 - 4,87 (m, 1 H), 2,98 - 2,93 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 5,8 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{12}H_9FN_2O_2$ : 232,06; encontrado: 233,0 (M+H)<sup>+</sup>.

20

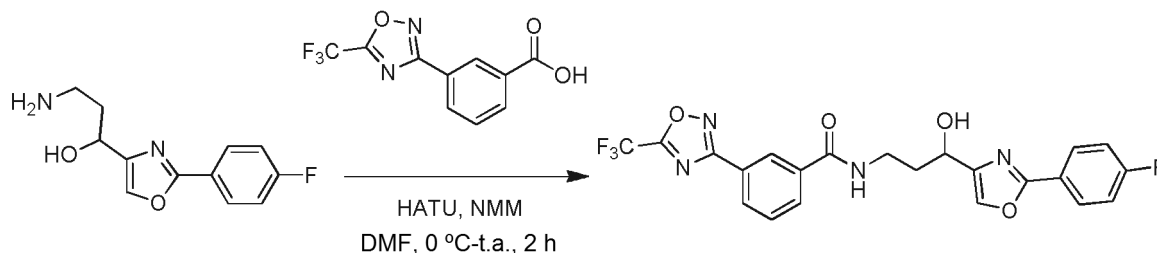
#### 3-Amino-1-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propan-1-ol



25

Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-3-hidroxiopropanonitrilo como se describió en el ejemplo 94 etapa 6 (110 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para  $C_{12}H_{13}FN_2O_2$ : 236,10; encontrado: 237,0 (M+H)<sup>+</sup>.

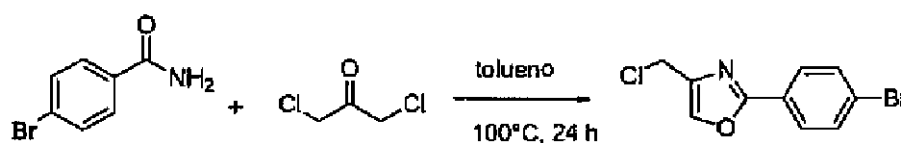
30

**N-(3-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-3-hidroxiopropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

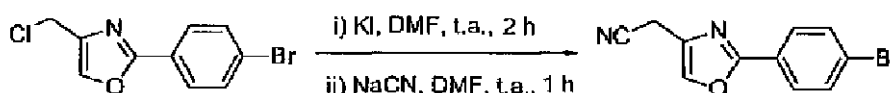
- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 3-amino-1-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propan-1-ol y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (35 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80-8,77 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,20 - 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,13 - 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,99 - 7,96 (dd, J = 8,8 Hz, 5,5 Hz, 2H), 7,72 - 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,37 - 7,32 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,44 - 5,43 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,69 - 4,65 (m, 1 H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1 H), 1,99 - 1,90 (m, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 476,11; encontrado: 477,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 111****10 2-(4-Bromofenil)-4-(clorometil)oxazol**

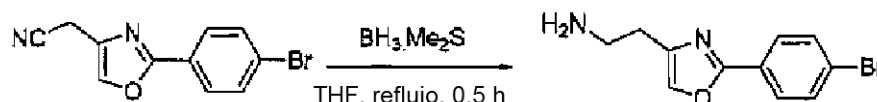
O



- 15 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-bromobenzamida y 1,3-dicloroacetona como se describió en el ejemplo 74 etapa 1 (1,5 g, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 - 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (s, 1 H), 7,61 - 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrClNO: 272,94; encontrado: 273,8 (M+H)<sup>+</sup>.

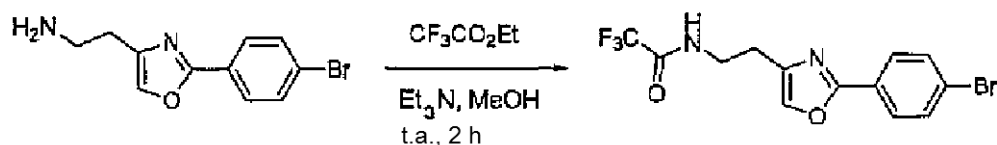
**2-(2-(4-Bromofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo**

- 20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-bromofenil)-4-(clorometil)oxazol como se describió en el ejemplo 71 etapa 2 (1,4 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 - 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 - 7,74 (t, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,63 - 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 1,3 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O: 261,97; encontrado: 262,9 (M+H)<sup>+</sup>.

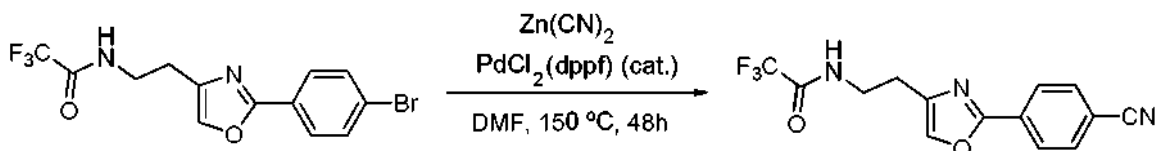
**2-(2-(4-Bromofenil)oxazol-4-il)etanamina**

- 25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (0,4 g, rendimiento del 56 %) en forma de un líquido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,02 (m, 1 H), 7,89 - 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,73 - 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 2H), 2,73 - 2,68 (m, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O: 266,01; encontrado: 267,1 (M+H)<sup>+</sup>.

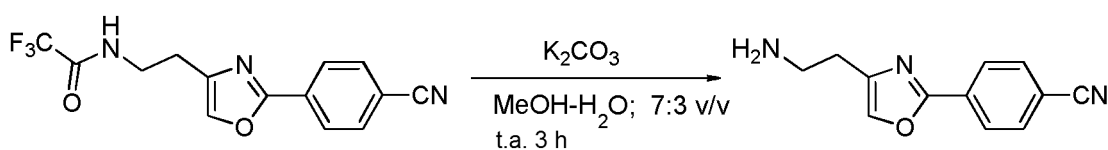


**N-(2-(2-(4-Bromofenil)oxazol-4-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida**

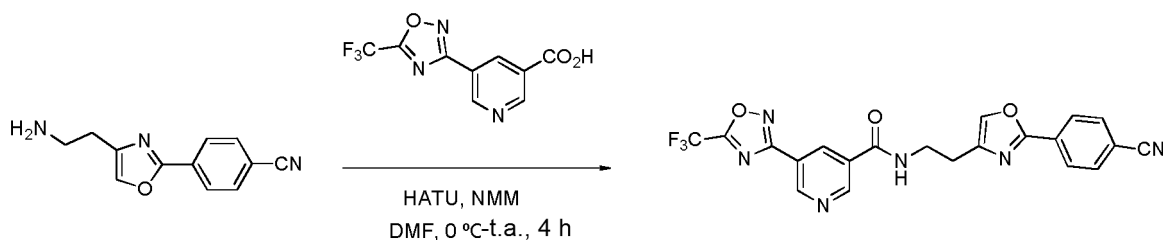
5 Se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,24 mmol) a una solución de 2-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)etanamina (0,4 g, 1,49 mmol) en metanol seco (20 ml), seguido de trifluoro acetato de etilo (0,27 ml, 2,25 mmol) gota a gota at 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente MeOH al 1 % en CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar N-(2-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,26 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 - 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,68 - 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (m, 1 H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 2,96 - 2,92 (t, J = 6,1 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 361,99; encontrado: 362,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(2-(4-Cianofenil)oxazol-4-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida**

15 Se disolvió N-(2-(2-(4-Bromofenil)oxazol-4-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (200 mg, 0,55 mmol) en DMF seca (10 ml) y la solución se purgó con argón durante 10 min. Se añadieron Zn(CN)<sub>2</sub> (97 mg, 0,83 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (302 mg, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 150 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para conseguir N-(2-(2-(4-cianofenil)oxazol-4-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (150 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 309,07; encontrado: 307,9 (M-H).

**4-(4-(2-Aminoetil)oxazol-2-il)benzoniitrilo**

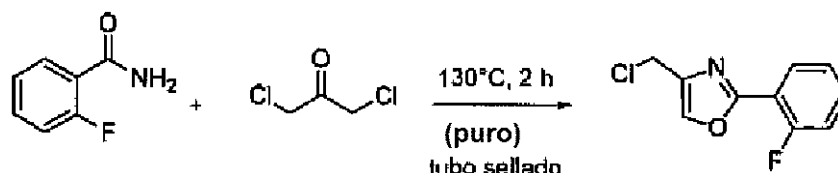
25 Se añadió en porciones K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,20 g, 1,45 mmol) a una solución de N-(2-(2-(4-cianofenil)oxazol-4-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,15 g, 0,49 mmol) en metanol seco:agua (10 ml, 7:3 v/v). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se diluyó con agua. El producto en bruto se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para conseguir 4-(4-(2-aminoetil)oxazol-2-il)benzoniitrilo (80 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 213,09; encontrado: 214,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(2-(4-Cianofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(2-aminoetil)oxazol-2-il)benzonitrilo y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (30 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,69 (m, 1 H), 9,47 (m, 1 H), 9,18 (m, 1 H), 8,18 - 8,16 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,78 - 7,76 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,71 (s, 1 H), 3,92 - 3,91 (m, 2H), 3,05 - 3,02 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ : 454,10; encontrado: 453,2 (M-H) $^-$ .

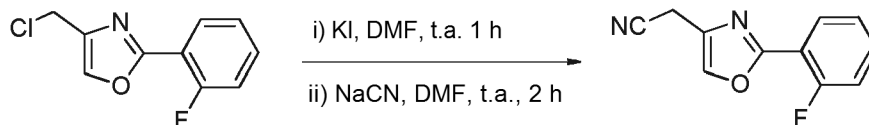
### Ejemplo 112

#### 4-(Clorometil)-2-(2-fluorofenil)oxazol



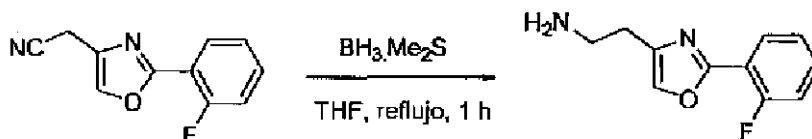
Una mezcla de 2-fluorobenzamida (500 mg, 3,59 mmol) y 1,3-dicloroacetona (1,82 g, 14,36 mmol) se calentó a 130 °C durante 2 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 2-3 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(clorometil)-2-(2-fluorofenil)oxazol (500 mg, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 - 8,02 (td,  $J = 7,6$  Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 4,61 (d,  $J = 0,7$  Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClFNO}$ : 211,02; encontrado: 211,9 (M+H) $^+$ .

#### 2-(2-(2-Fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo



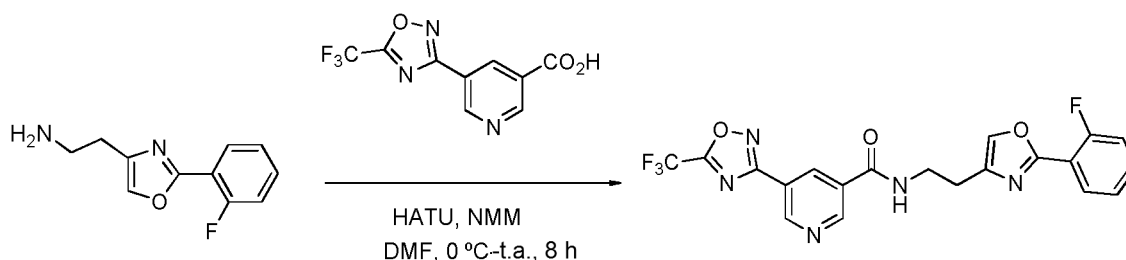
Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(clorometil)-2-(2-fluorofenil)oxazol como se describió en el ejemplo 71 etapa 2 (0,2 g, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 - 8,00 (td,  $J = 7,6$  Hz, 1,8 Hz, 1 H), 7,82 - 7,81 (t,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 3,77 (d,  $J = 1,1$  Hz, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$ : 202,05; encontrado: 202,9 (M+H) $^+$ .

#### 2-(2-(2-Fluorofenil)oxazol-4-il)etanamina



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(2-fluorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 42 etapa 1 (100 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ : 206,09; encontrado: 207,0 (M+H) $^+$ .

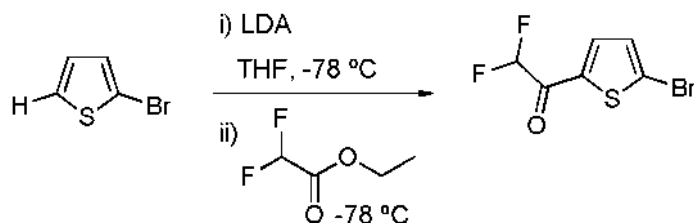
#### N-(2-(2-(2-Fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(2-fluorofenil)oxazol-4-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (10 mg, rendimiento del 6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,90 - 8,89 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,03 - 7,99 (td, *J* = 7,7 Hz, 1,8 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,56 - 7,51 (m, 1 H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 3,80 - 3,76 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,00 - 2,97 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 447,10; encontrado: 448,1 (M+H)<sup>+</sup>.

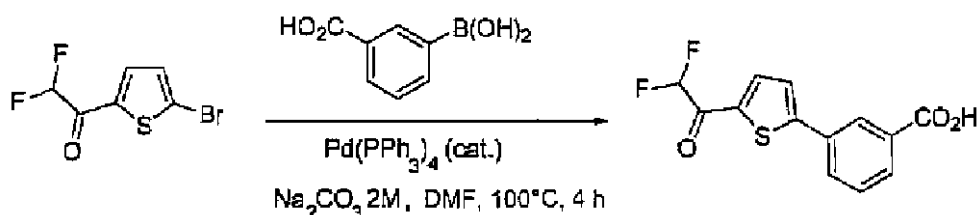
### Ejemplo 113

#### 1-(5-Bromotiofen-2-il)-2,2-difluoroetanona



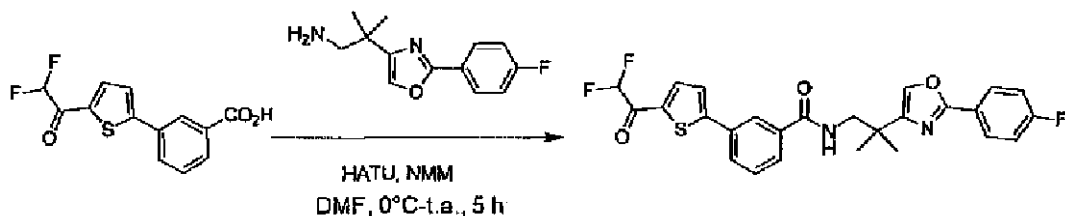
Una solución de 2-bromotiofeno (0,5 g, 3,00 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota diisopropilamida de litio recién preparada (preparada a partir de diisopropil amina (0,5 ml, 3,60 mmol) y nBuLi (2,3 ml, 3,60 mmol, 1,6 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota difluoro acetato de etilo (409 mg, 3,30 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. El producto orgánico se extrajo con EtOAc y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida para conseguir 1-(5-bromotiofen-2-il)-2,2-difluoroetanona (500 mg, rendimiento del 69 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 - 7,75 (m, 1 H), 7,21 - 7,20 (d, *J* = 4,1 Hz, 1 H), 6,27 - 6,00 (m, 1 H).

#### Ácido 3-(5-(2,2-difluoroacetil)tiofen-2-il)benzoico



Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(5-bromotiofen-2-il)-2,2-difluoroetanona como se describió en el ejemplo 88 etapa 3 (300 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,24 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,15 - 8,14 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 8,09 - 8,06 (m, 1 H), 8,01 - 7,99 (m, 1 H), 7,88 - 7,87 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 7,65 - 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,20 - 6,85 (m, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 282,02; encontrado: 280,8 (M-H).

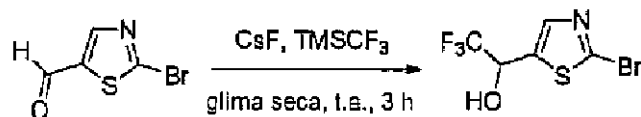
#### 3-(5-(2,2-Difluoroacetil)tiofen-2-il)-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)benzamida



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(2,2-difluoroacetil)tiofen-2-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (60 mg, rendimiento del 34 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,51 - 8,48 (t, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 8,19 - 8,15 (m, 2H), 8,02 - 7,97 (m, 3H), 7,90 - 7,88 (m, 1 H), 7,84 - 7,83 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,35 - 7,31 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,16 - 6,90 (m, 1 H), 3,52 - 3,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 498,12; encontrado: 499,1 (M+H)<sup>+</sup>.

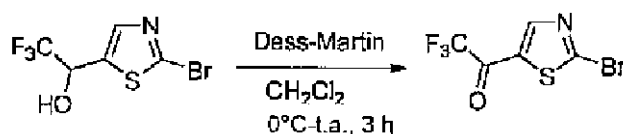
## Ejemplo de referencia 114

## 1-(2-Bromotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol



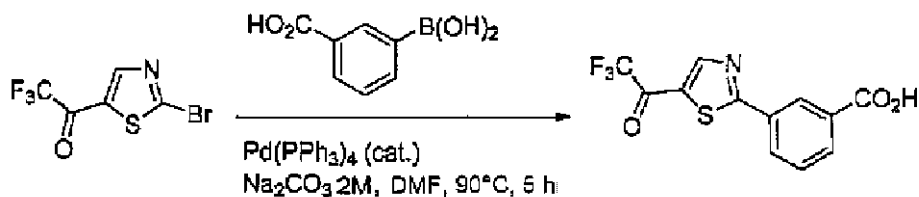
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromotiazol-5-carbaldehído como se describió en el ejemplo 88 etapa 1 (0,6 g, rendimiento del 44 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (s, 1 H), 5,37-5,29 (m, 1 H), 3,54 (d, J = 5,0 Hz, 1 H).

## 1-(2-Bromotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona



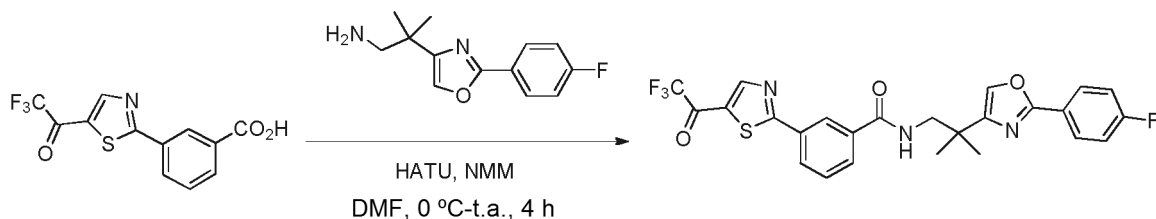
10 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(2-bromotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (0,35 g, rendimiento del 59 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (m, 1 H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>5</sub>HBrF<sub>3</sub>NOS: 260,89; encontrado: 261,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazol-2-il)benzoico



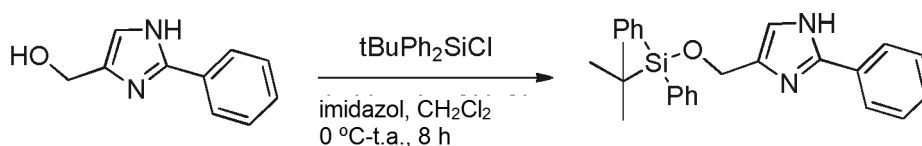
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(2-bromotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanona como se describió en el ejemplo 88 etapa 3 (120 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S: 301,00; encontrado: 299,9 (M-H)<sup>-</sup>.

## N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazol-2-il)benzamida

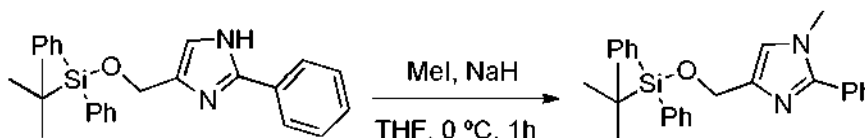


20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiazol-2-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (7 mg, rendimiento del 3 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 - 8,53 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (m, 1 H), 8,28 (m, 2H), 8,10 - 8,08 (m, 1 H), 8,02 - 8,00 (m, 2H), 7,94 (m, 1 H), 7,61 - 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,35 - 7,31 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,51 - 3,50 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H). EM (ESI) m/z: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 517,11; encontrado: 516,1 (M-H)<sup>-</sup>.

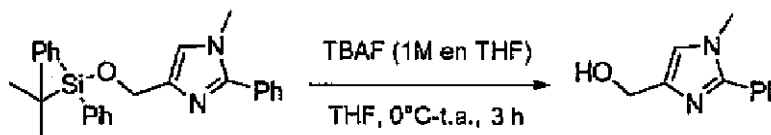
## Ejemplo 115

4-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-2-fenil-1*H*-imidazol

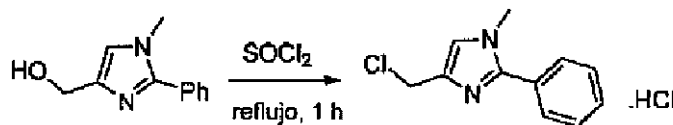
5 Se añadió gota a gota <sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiCl (5,5 g, 19,9 mmol) a una suspensión de 2-fenil-1*H*-imidazol-4-metanol (2,9 g, 16,65 mmol) e imidazol (1,7 g, 24,97 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para producir 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-fenil-1*H*-imidazol (5,7 g, rendimiento del 83 %), que se llevó a cabo sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 - 7,69 (m, 6H), 7,46-7,37 (m, 9H), 6,95 (m, 1 H), 4,81 (s, 2H), 1,09 (s, 9H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>Si</sub>: 412,20; encontrado: 413,3 (M+H)<sup>+</sup>.

4-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-2-fenil-1*H*-imidazol

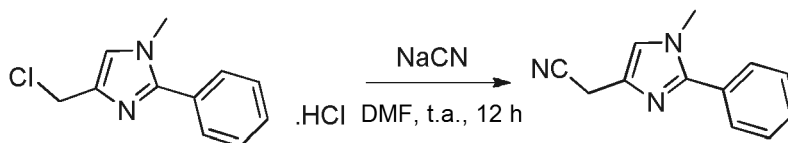
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-fenil-1*H*-imidazol como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (1,25 g, rendimiento del 21 %) en forma de un líquido viscoso de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 - 7,75 (m, 3H), 7,69 - 7,67 (m, 4H), 7,61-7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 6H), 6,95 (s, 1H), 5,14 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,13 (s, 9H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>Si</sub>: 426,21; encontrado: 427,3 (M+H)<sup>+</sup>.

(1-Metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metanol

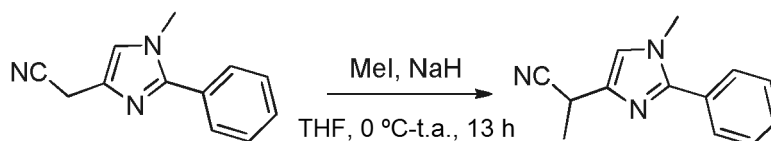
20 Una solución de 4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metil-2-fenil-1*H*-imidazol (1,25 g, 2,93 mmol) en THF seco (25 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (5,9 ml, 5,86 mmol, 1 M en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente MeOH al 2-4 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para conseguir (1-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metanol (0,26 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,68 - 7,66 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,11 (s, 1 H), 4,92 (s a, 1 H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (s, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: 188,09; encontrado: 188,9 (M+H)<sup>+</sup>.

4-(Clorometil)-1-metil-2-fenil-1*H*-imidazol

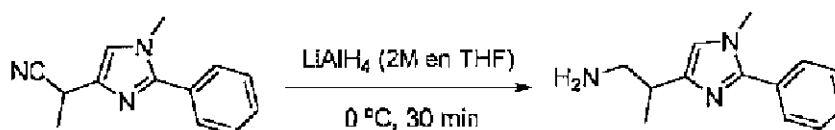
30 Este compuesto se sintetizó a partir de (1-metil-2-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metanol como se describió en el ejemplo 93 etapa 3 (0,28 g, en bruto) en forma de sal clorhidrato en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1 H), 7,82 - 7,80 (m, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

**2-(1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)acetonitrilo**

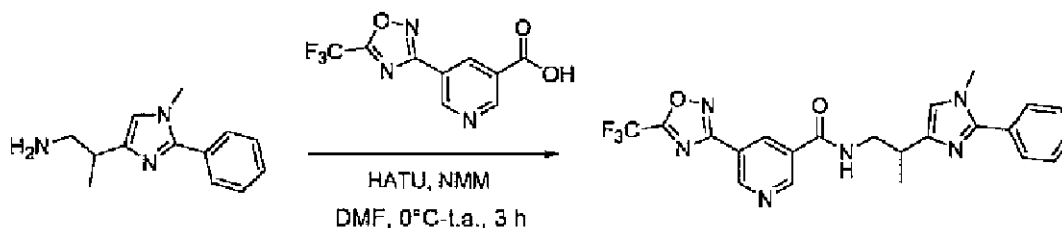
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(clorometil)-1-metil-2-fenil-1H-imidazol como se describió en el ejemplo 77 etapa 1 (120 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un líquido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,02 (s, 1 H), 3,75 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: 197,10; encontrado: 197,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)propanonitrilo**

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (60 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 - 7,59 (m, 2H), 7,47 - 7,45 (m, 3H), 7,01 (s, 1 H), 4,01 - 3,94 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3H), 1,71 - 1,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>: 211,11; encontrado: 212,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)propan-1-amina**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)propanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (60 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>: 215,14; encontrado: 216,0 (M+H)<sup>+</sup>.

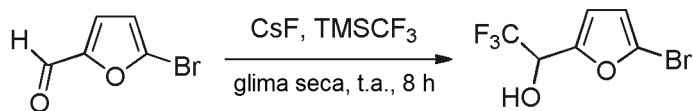
**N-(2-(1-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)propan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (10 mg, rendimiento del 16 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 9,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 9,16 - 9,15 (m, 1 H), 8,87 - 8,86 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,62 - 7,59 (m, 2H), 7,42 - 7,40 (m, 3H), 6,81 (s, 1 H), 4,02 - 3,96 (ddd, *J* = 12,9 Hz, 6,2 Hz, 4,3 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (ddd, *J* = 12,9 Hz, 9,4 Hz, 3,2 Hz, 1 H), 3,15 - 3,10 (m, 1 H), 1,40 - 1,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 456,15; encontrado: 457,3 (M+H)<sup>+</sup>.

25

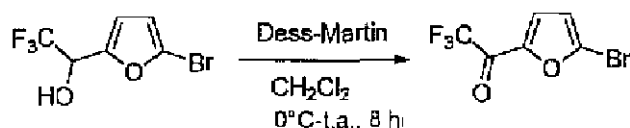
## Ejemplo de referencia 116

## 1-(5-Bromofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol



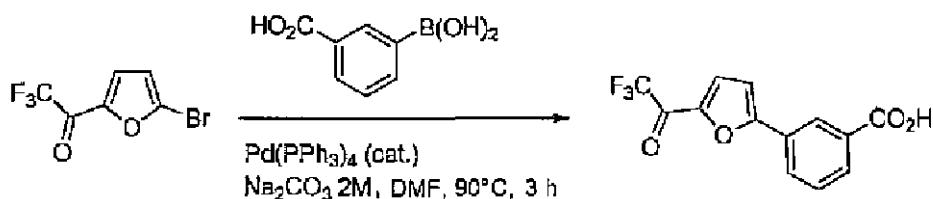
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-bromofuran-2-carbaldehído como se describió en el ejemplo 88 etapa 1 (2,6 g, rendimiento del 62 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,52 - 6,51 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,36 - 6,35 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,07 - 4,98 (m, 1 H), 2,91 - 2,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H).

## 1-(5-Bromofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol



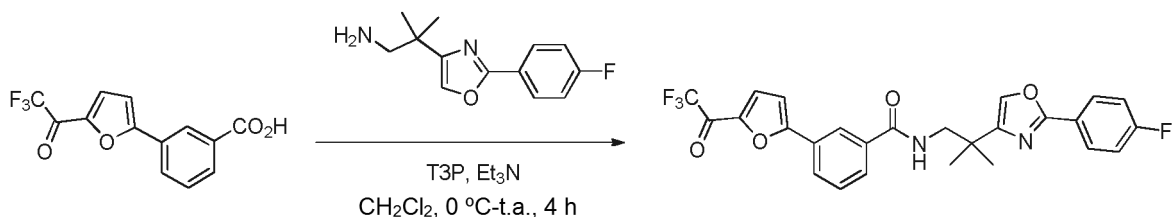
10 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(5-bromofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (1,2 g, rendimiento del 47 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 - 7,44 (m, 1 H), 6,66 - 6,65 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H).

## Ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)furan-2-il)benzoico



15 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(5-bromofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol como se describió en el ejemplo 88 etapa 3 (500 mg, en bruto). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,26 (s, 1H), 8,41 (m, 1 H), 8,19 - 8,16 (m, 1 H), 8,05 - 8,03 (m, 1 H), 7,98 - 7,97 (m, 1 H), 7,70-7,67 (m, 1 H), 7,58 - 7,57 (m, 1 H).

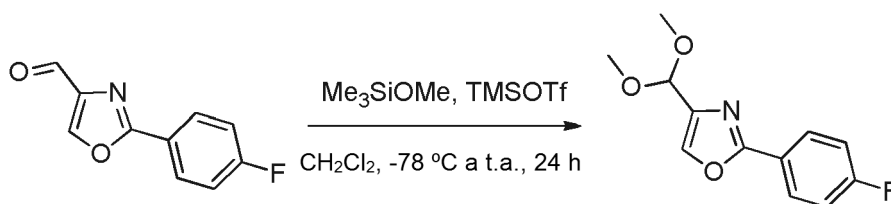
## N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)furan-2-il)benzamida



20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)furan-2-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (20 mg, rendimiento del 6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 - 8,49 (t, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 8,30 - 8,29 (t, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,09 - 8,06 (dt, *J* = 8,1 Hz, 1,2 Hz, 1 H), 8,01 - 7,98 (m, 4H), 7,94 - 7,92 (dt, *J* = 8,1 Hz, 1,2 Hz, 1 H), 7,66 - 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,51 - 7,50 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,31 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 500,14; encontrado: 499,4 (M-H)<sup>-</sup>.

## Ejemplo 117

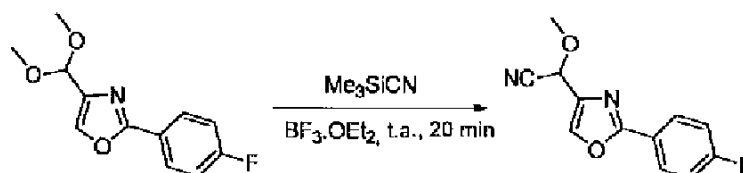
## 4-(Dimetoximetil)-2-(4-fluorofenil)oxazol



5 Se añadieron metoxitrimetilsilano (545 mg, 5,23 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (30 mg, 0,13 mmol) a una solución de 2-(4-fluorofenil)oxazol-4-carbaldehído (500 mg, 2,62 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h, se inactivó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y el producto en bruto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución al 10 % de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para conseguir 4-(dimetoximetil)-2-(4-fluorofenil)oxazol (400 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional.

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 - 8,05 (m, 2H), 7,71 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1 H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 5,50 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1 H), 3,41 (s, 6H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$ : 237,08; encontrado: 259,9 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

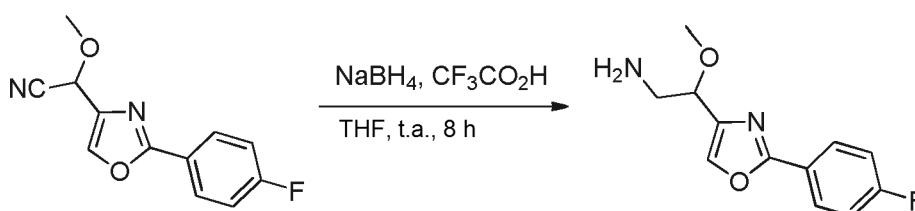
## 2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metoxiacetonitrilo



15 Se añadió cianuro de trimetilsililo (4,13 g, 41,76 mmol) a una solución de 4-(dimetoximetil)-2-(4-fluorofenil)oxazol (400 mg, 1,69 mmol) a temperatura ambiente, seguido de dietileterato de trifluoruro de boro (37 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, se inactivó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 8-10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metoxiacetonitrilo (100 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un líquido de color amarillo claro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 - 8,06 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1 H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 5,29 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1 H), 3,62 (s, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$ : 232,21; encontrado: 232,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

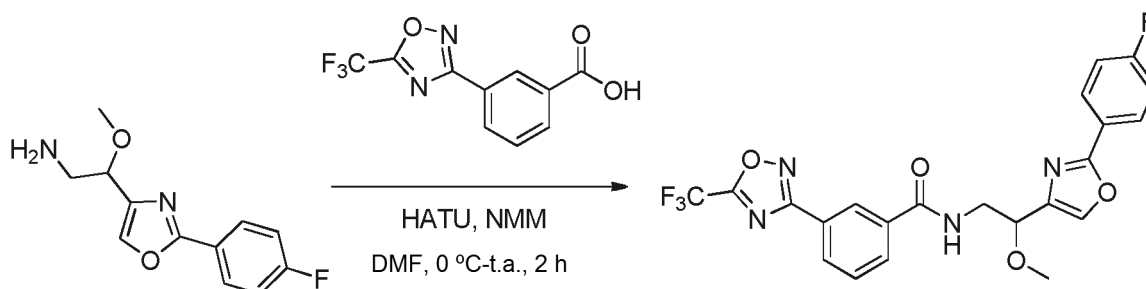
20

## 2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metoxietanamina

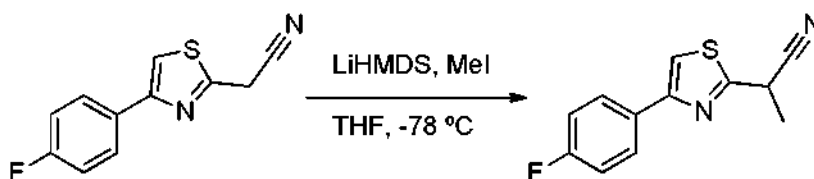


25 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metoxiacetonitrilo como se describió en el ejemplo 94 etapa 6 (100 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ : 236,10; encontrado: 236,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

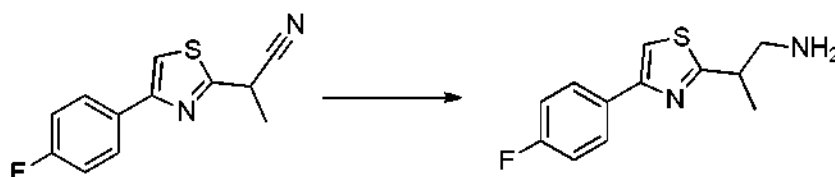


**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metoxietil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

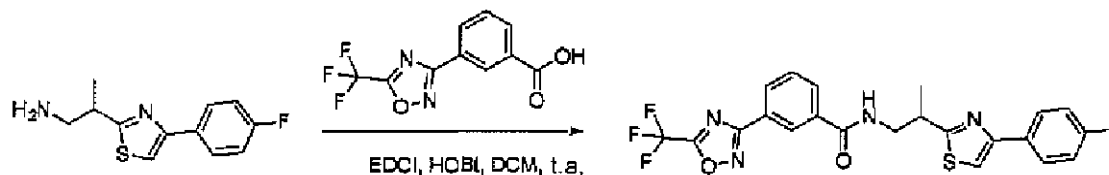
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metoxietanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (44 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 - 8,55 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 8,29 - 8,26 (dt,  $J = 7,9$  Hz, 1,3 Hz, 1 H), 8,11 - 8,06 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,67 - 7,63 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,22 - 7,19 (m, 1 H), 7,17 - 7,13 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 4,54 - 4,51 (dd,  $J = 5,9$  Hz, 5,1 Hz, 1 H), 4,12 - 4,06 (ddd,  $J = 13,9$  Hz, 6,5 Hz, 4,9 Hz, 1 H), 3,87 - 3,81 (ddd,  $J = 13,9$  Hz, 6,1 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$ : 476,11; encontrado: 475,6 (M) $^+$ .

**10 Ejemplo 118****2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)propanonitrilo**

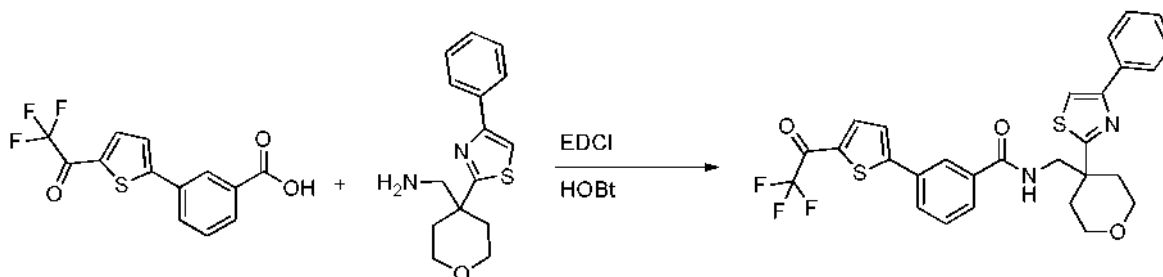
A una solución en agitación de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)acetronitrilo (500 mg, 2,29 mmol) en THF (10 ml) a  $-78$  °C se añadió LiHMDS (1 M en THF; 2,06 ml, 2,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a  $-78$  °C durante 10 min. Después, se añadió gota a gota yodometano (0,12 ml, 2,06 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a  $-78$  °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar el producto bruto; que se purificó sobre un sistema de cromatografía en columna automatizado Teledyne ISCO (EtOAc al 0 - 30 % / Hexanos) para dar 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propanonitrilo (180 mg, rendimiento del 34 %). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{S}$ : 232,05; encontrado: 233,1 (M+H) $^+$ .

**2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)propan-1-amina**

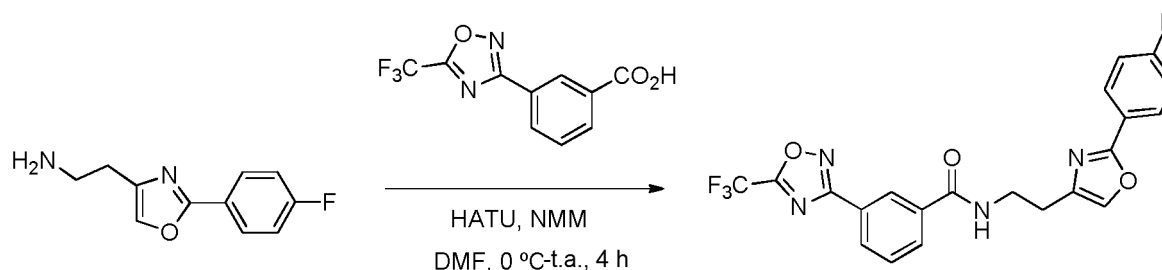
A una solución en agitación de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propanonitrilo (140 mg, 0,6 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió borano (1M en THF; 3,01 ml, 3,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a  $40$  °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a  $0$  °C y se inactivó con MeOH (~5eq, -0,2 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente en la que se añadió una solución de HCl 2 N hasta que el pH  $\sim 2$ . La mezcla de reacción se calentó a reflujo a  $65$  °C durante 15 min y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se trituró con éter dos veces y diclorometano otras dos veces. El sólido restante se disolvió en agua (-50 ml) y se basificó a pH  $\sim 11$  con microgránulos de NaOH. Después, la mezcla acuosa se extrajo con éter y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propan-1-amina (75 mg, rendimiento del 52 %), que se llevó a cabo sin purificación adicional; EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{S}$ : 236,08; encontrado: 237,1 (M+H) $^+$ .

***N*-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

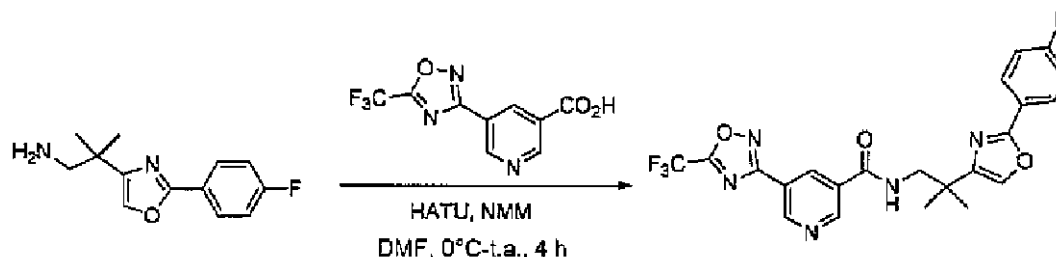
2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)propan-1-amina (50 mg, 0,21 mmol), ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (54,62 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (EDC) (81,12 mg, 0,42 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (45,74 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente. Después, se introdujo diisopropiletilamina (DIEA) (0,147 ml, 0,85 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (1 X 20 ml) y salmuera (1 X 20 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó en un sistema de cromatografía en columna automatizado Teledyne ISCO (EtOAc al 0 - 30 % / Hexanos) para dar *N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida (36 mg, rendimiento del 36 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (1 h, s), 8,23 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,03 (1 H, 1 H, d, J = 8 Hz), 7,85-7,81 (3H, m), 7,58 (1 H, t), 7,35 (1 H, s), 7,03 (2H, m), 4,05 (1 H, m), 3,65 (1 H, m), 1,54 (3H, d, J = 8 Hz). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 476,09; encontrado: 477,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 119*****N*-(4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiófen-2-il)benzamida**

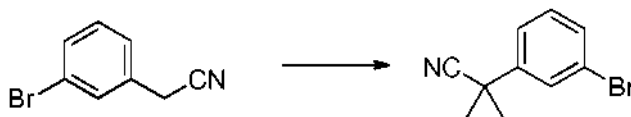
Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiófen-2-il)benzoico como se describió en el ejemplo 118 etapa 3 (0,022 g, rendimiento del 15 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,650-8,681 (t, 1 H), δ 8,132 (s, 2 H), δ 8,071 (s, 1 H), δ 7,973-7,991 (d, 1 H), δ 7,897-7,915 (d, 1 H), 7,826-7,846 (d, 1 H), 7,786-7,797 (d, 1 H), 7,532-7,571 (t, 1 H), 7,320-7,357 (t, 2 H), 7,254-7,272 (d, 1 H), 3,814-3,843 (d 2 H), 3,553-3,568 (d, 2 H), 3,282-3,409 (d, 2 H), 2,22-2,26 (d, 2 H), 1,936-2,006 (m, 2 H); EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 555,1 (M - H).

**Ejemplo 120*****N*-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

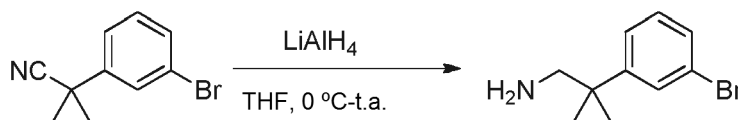
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (45 mg, rendimiento del 27 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,91 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,00 - 7,97 (m, 3H), 7,747,70 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,37- 7,32 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 2,84 - 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 446,10; encontrado: 447,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 121*****N*-2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

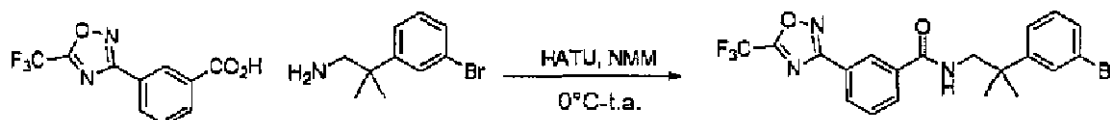
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4]oxadiazol-3-il)-nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (19 mg, rendimiento del 13 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,38 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,78 (s, 1 H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,42(s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 475,13; encontrado: 476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 122****10 2-(3-Bromofenil)-2-metilpropanonitrilo**

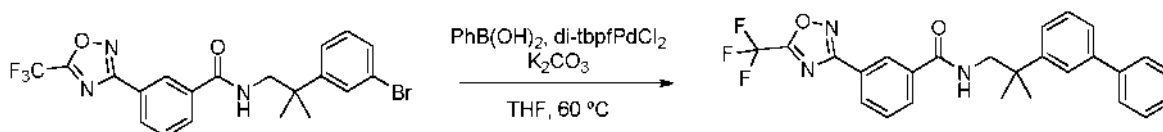
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-bromofenil)acetoniitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 usando yodometano, (1,2 g, usado en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrN: 223,00; encontrado: 224,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**15 2-(3-Bromofenil)-2-metilpropan-1-amina**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (1,3 g, usado en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>BrN: 227,03; encontrado: 228,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**20 *N*-2-(3-Bromofenil)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (90 mg, rendimiento del 83 %). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 467,05; encontrado: 468,0 (M+H)<sup>+</sup>.

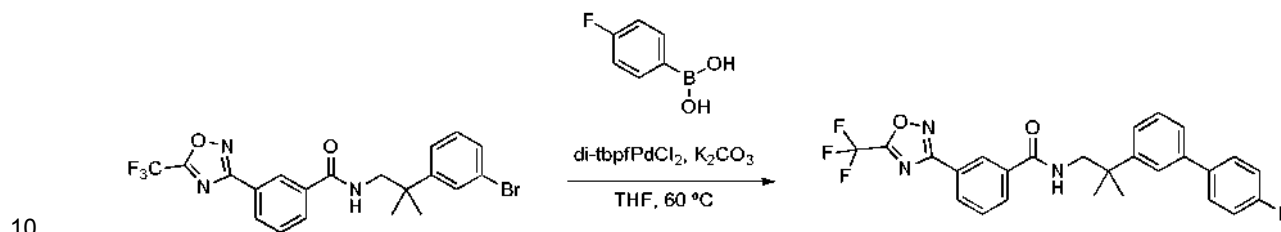
**25 *N*-2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

Una solución de *N*-2-(3-bromofenil)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida (30 mg, 0,064 mmol) y ácido fenil borónico (39 mg, 0,32 mmol) en THF (1,2 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron

5 dicloro[1,1' bis(di-*tert*-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) (5 mg, 0,006 mmol) y carbonato potásico 1 M (1,2 ml). La reacción se calentó durante una noche a 60 °C. La reacción se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. El material en bruto se purificó por TLC prep. usando EA al 30%/hexanos para producir *N*-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida (6 mg, rendimiento del 18 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (s, 1H) 8,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,64-7,30 (m, 10H) 5,88 (s, 1 H), 3,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 465,17; encontrado: 466,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 123

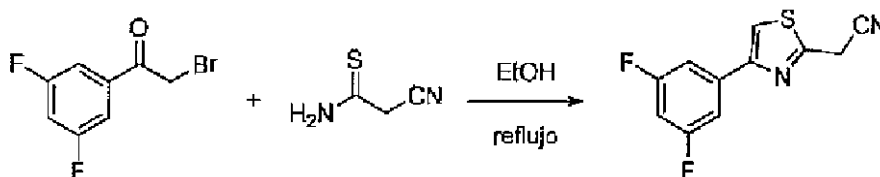
#### *N*-(2-(4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



15 Este compuesto se sintetizó a partir de *N*-(2-(3-bromofenil)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida y ácido 4-fluoroborónico como se describió en el ejemplo 122 etapa 4 (8 mg, rendimiento del 25 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (s, 1 H) 8,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,60-7,38 (m, 8H) 7,11 (m, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 3,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 483,16; encontrado: 484,2 (M+H)<sup>+</sup>.

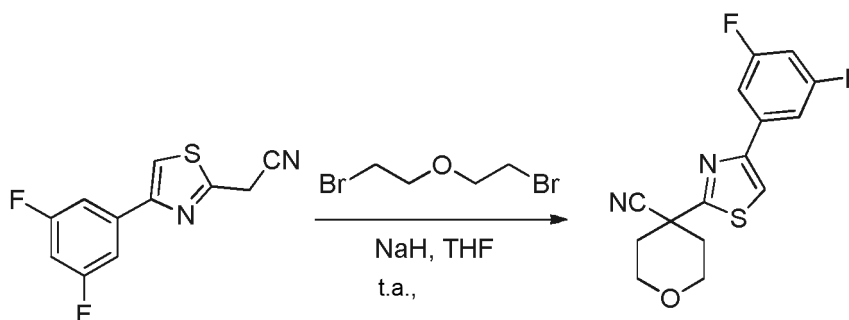
### Ejemplo 124

#### 2-(4-(3,5-Difluorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo

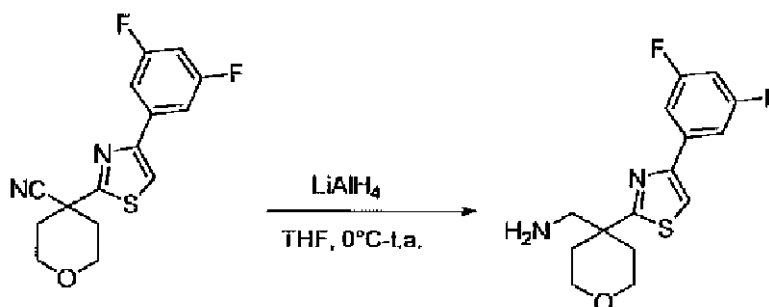


Este compuesto se sintetizó a partir de 2-bromo-1-(3,5-difluorofenil)etanona como se describió en el ejemplo 1 etapa 1 (3 g, rendimiento del 94 %). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S: 236,02; encontrado: 237,1 (M+H)<sup>+</sup>.

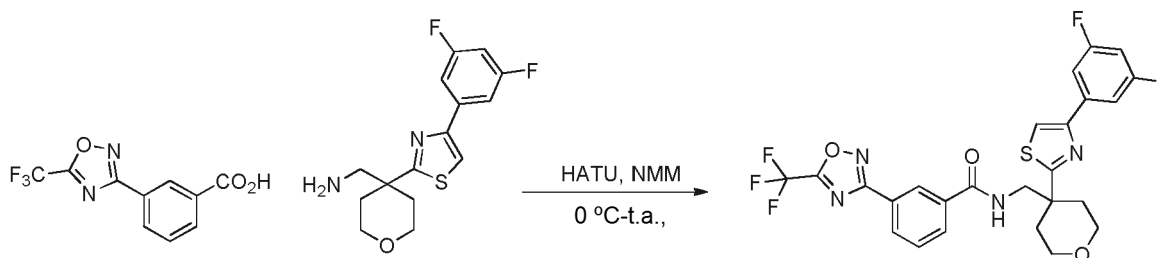
#### 4-(4-(3,5-Difluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



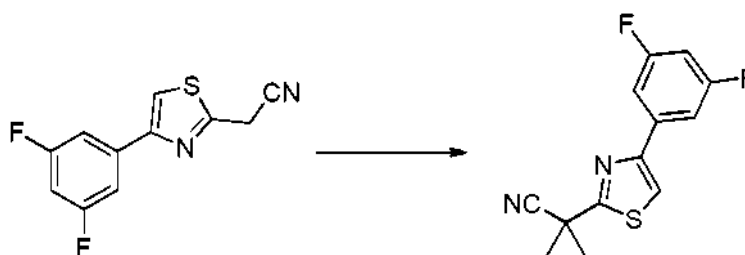
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)acetonitrilo usando éter 2-bromoetilico como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (1,0 g, rendimiento del 59 %). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS: 306,06; encontrado: 307,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**(4-(4-(3,5-Difluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina**

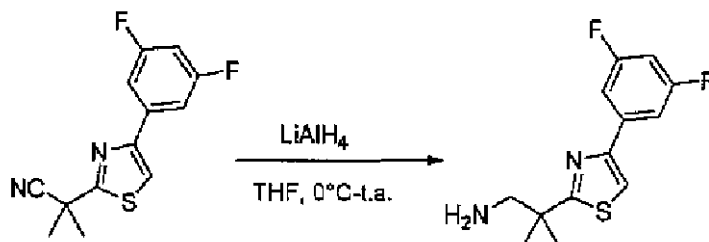
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (1 g, en bruto), y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$ : 310,10; encontrado: 311,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**N-((4-(4-(3,5-Difluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

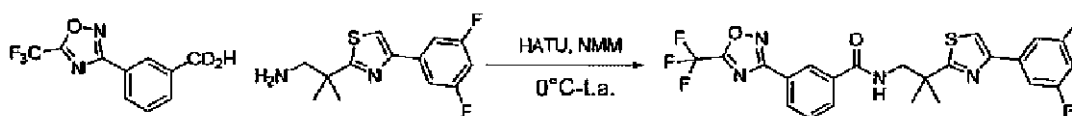
10 Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metan-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (20 mg, rendimiento del 10 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (s, 1 H), 8,24 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,88 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 6,73 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,85 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,05 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 550,11; encontrado: 551,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**Ejemplo 125****15 2-(4-(3,5-Difluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanonitrilo**

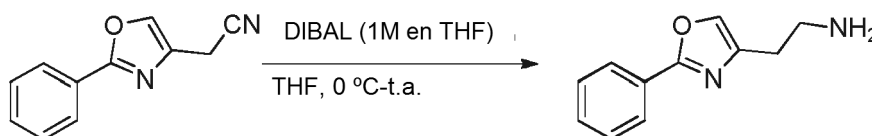
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)acetone nitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (1,0 g, rendimiento del 60 %). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{S}$ : 264,05; encontrado: 265,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**2-(4-(3,5-Difluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina**

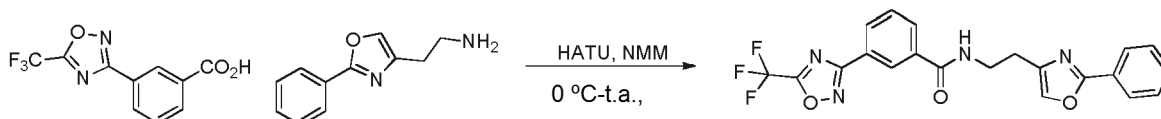
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (1 g, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{13}H_{14}F_2N_2S$ : 268,08; encontrado: 269,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(4-(3,5-Difluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

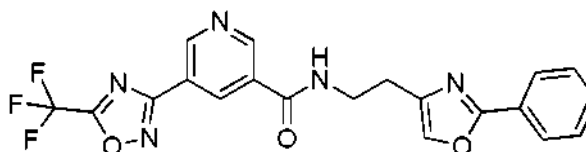
10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (85 mg, rendimiento del 24 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 7,62 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,72 (m, 1 H), 3,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 1,55 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2S$ : 508,10; encontrado: 509,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 126****2-(2-Feniloxazol-4-il)etanamina**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-feniloxazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 64 etapa 4 (400 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{11}H_{12}N_2O$ : 188,09; encontrado: 189,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**N-(2-(2-Feniloxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

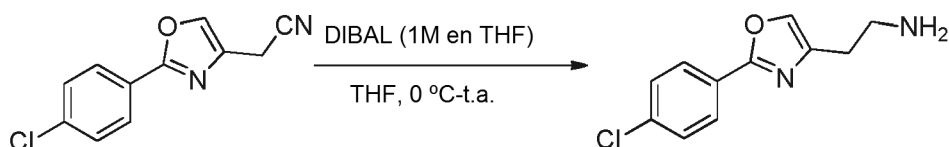
20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-feniloxazol-4-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (40 mg, rendimiento del 25 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,05 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,93 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{21}H_{15}F_3N_4O_3$ : 428,11; encontrado: 429,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 127****N-(2-(2-Feniloxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-feniloxazol-4-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (42 mg, rendimiento del 32 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 9,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,87 (t, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,06-7,96 (m, 3H), 7,57-7,44 (m, 3H), 3,85 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 429,10; encontrado: 430,1 (M+H)<sup>+</sup>.

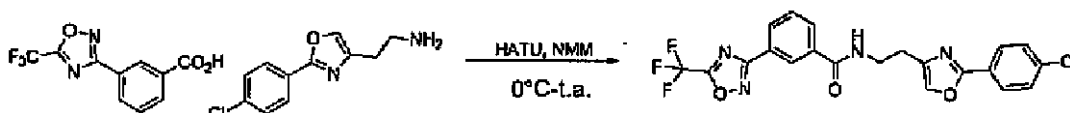
## 5 Ejemplo 128

### 2-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)etanamina



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)acetonitrilo como se describió en el ejemplo 64 etapa 4 (466 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O: 222,06; encontrado: 223,1 (M+H)<sup>+</sup>.

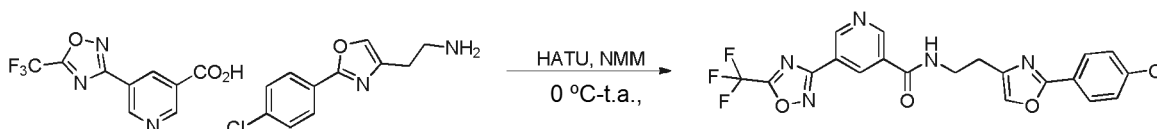
### N-(2-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)etanamina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (4 mg, rendimiento del 2 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,94 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 462,07; encontrado: 463,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 129

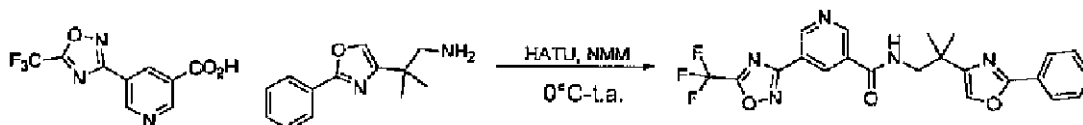
### N-(2-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



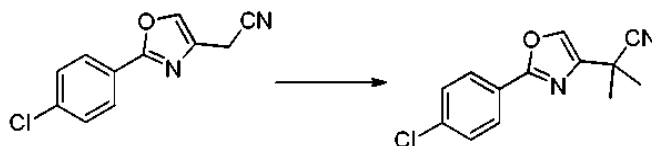
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)etanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (14 mg, rendimiento del 10 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,45 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 3,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 463,07; encontrado: 464,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 130

### N-(2-Metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida

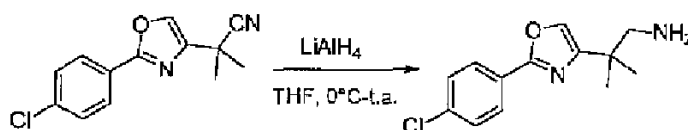


Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (19 mg, rendimiento del 13 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,45 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,03 (s, 2H), 7,51-7,40 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 1,42 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 457,14; encontrado: 458,1 (M+H)<sup>+</sup>. Ejemplo 131

**2-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo**

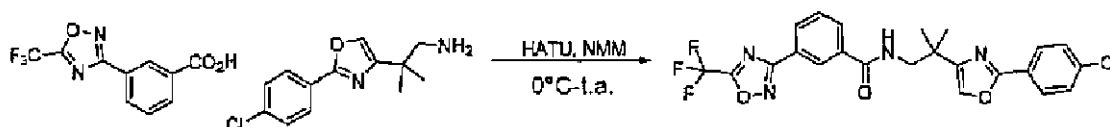
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)acetnitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (100 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{13}H_{11}ClN_2O$ : 246,06; encontrado: 247,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**2-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina**

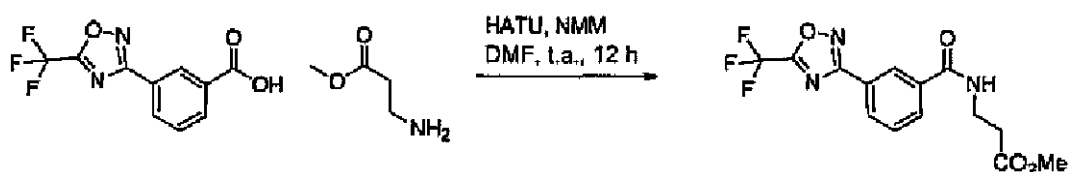
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropanonitrilo como se describió en el ejemplo 1 etapa 3 (100 mg, en bruto) y se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{13}H_{15}ClN_2O$ : 250,09; encontrado: 251,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

**N-(2-(2-(4-Clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

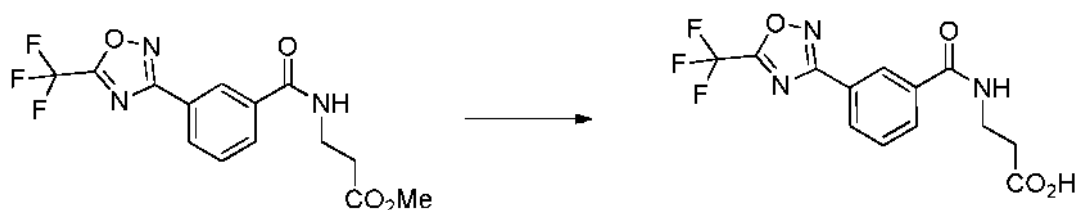
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (8 mg, rendimiento del 14 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (t, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H) 7,49 (s, 1 H), 7,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 2,03 (s, 2H), 1,40 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{23}H_{18}ClF_3N_4O_3$ : 490,10; encontrado: 491,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 132****3-(3-(5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamido)propanoato de metilo**

20

Este compuesto se sintetizó a partir de metil 3-aminopropanoato y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (120 mg, rendimiento del 75 %). EM (ESI) *m/z*: Calculado para  $C_{14}H_{12}F_3N_3O_4$ : 343,08; encontrado: 344,1 (M+H)<sup>+</sup>.

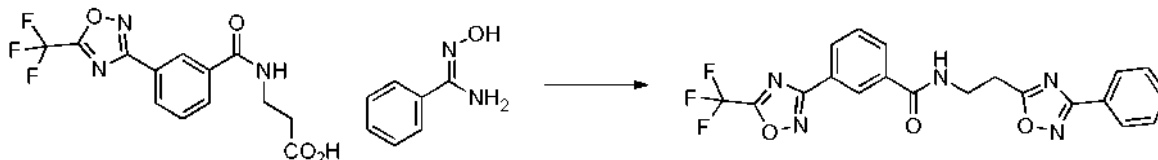
**Ácido 3-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamido)propanoico**

25



Una solución de hidróxido sódico (0,2 ml, 5 M) se añadió a una solución de 3-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamido)propanoato de metilo en THF/MeOH/agua (4:1:1, 15 ml). La reacción se agitó durante 30 min y se acidificó con HCl 2 M. La reacción se extrajo con acetato de etilo varias veces, se secó sobre sulfato sódico y se usó en bruto. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{13}H_{10}F_3N_3O_4$ : 329,06; encontrado: 330,1 (M+H)<sup>+</sup>.

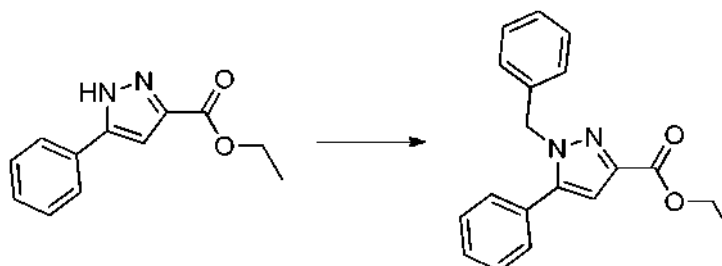
5 **N-(2-(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



Se añadieron HOBt (47 mg, 0,35 mmol), EDCI (67 mg, 0,35 mmol), y diisopropiletilamina (0,7 ml, 1,0 mmol) a una solución de ácido 3-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamido)propanoico (115 mg, 0,35 mmol) y *N*'-hidroxibenzoimidamida (47 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (3,5 ml) con unas gotas de DMF. La reacción se agitó 1 h y después se añadió tolueno y la reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y se secó sobre sulfato sódico. El producto se purificó sobre fase inversa usando agua/acetonitrilo para dar *N*-(2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida (10 mg, rendimiento del 7 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 8,10 (m, 3H), 7,60 (m, 1 H), 7,55-7,45 (m, 3H), 4,05 (m, 2H), 3,26 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{20}H_{14}F_3N_5O_3$ : 429,10; encontrado: 430,1 (M+H)<sup>+</sup>.

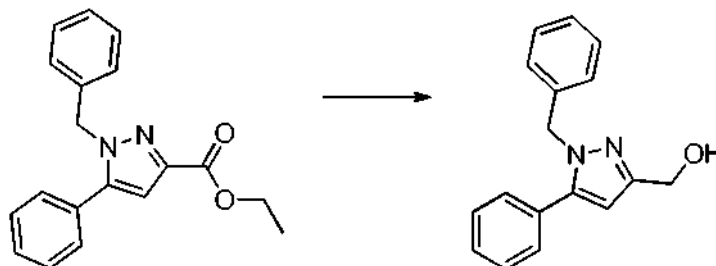
**Ejemplo 133**

**1-Bencil-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo**

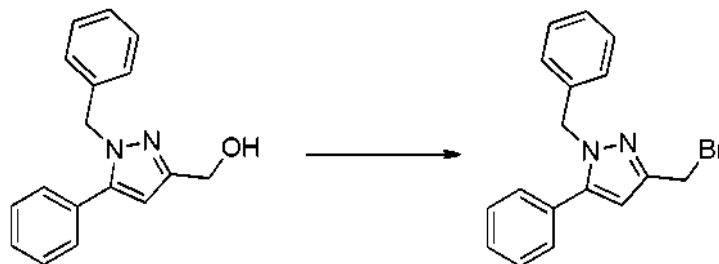


Se añadió bromuro de bencilo (696 mg, 4,01 mmol) a 5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (880 mg, 4,1 mmol) y carbonato potásico (562 mg, 4,01) en DMF (8 ml). La reacción se agitó durante varias h y después se diluyó con agua. La mezcla se lavó varias veces con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre ISCO usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexano para dar 1-bencil-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,3 g, cuantitativo). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{19}H_{18}N_2O_2$ : 306,14; encontrado: 307,1 (M+H)<sup>+</sup>.

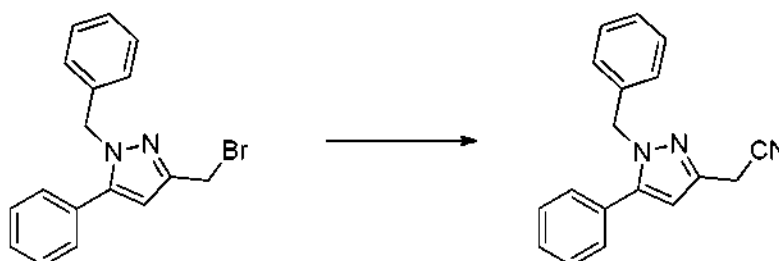
25 **(1-Bencil-5-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metanol**



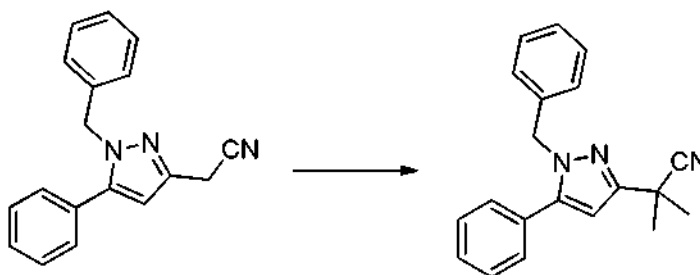
A 0 °C, se añadió LAH (1,8 ml, 3,7 mmol, 2 M en THF) a 1-bencil-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (560 mg, 1,8 mmol) en THF (18 ml). La reacción se agitó durante 10 min y después se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió lentamente un mínimo de agua a la reacción seguido de 1 ml de hidróxido sódico 5 M. La reacción se agitó durante 30 min, se añadió sulfato sódico y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir (1-bencil-5-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metanol en bruto, que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{17}H_{16}N_2O$ : 264,13; encontrado: 265,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**1-Bencil-3-(bromometil)-5-fenil-1H-pirazol**

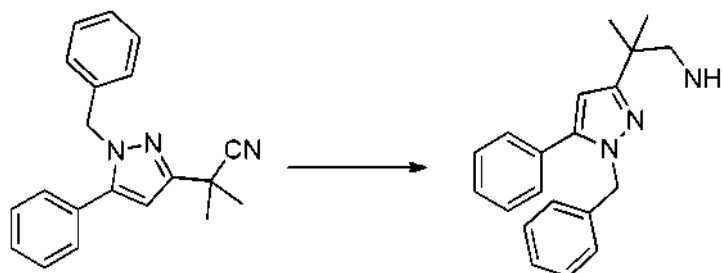
5 Se añadió tetrabromuro de carbono (2,5 g, 7,6 mmol) y después trifetilfosfina (2,0 g, 7,6 mmol) a (1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol (1,0 g, 3,8 mmol) en diclorometano (38 ml) a 0 °C. Una vez completada la reacción como se supervisó por CLEM, la reacción se filtró a través de sílice que se lavó con cloruro de metileno y después se purificó sobre un ISCO usando acetato de etilo al 0-30%/hexanos para dar 1-bencil-3-(bromometil)-5-fenil-1H-pirazol (0,5 g, rendimiento del 43 %). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{17}H_{15}BrN_2$ : 326,04; encontrado: 327,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(1-Bencil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)acetonitrilo**

10 Se agitaron 1-bencil-3-(bromometil)-5-fenil-1H-pirazol (200 mg, 0,6 mmol) y cianuro sódico (30 mg, 0,6 mmol) se agitaron en DMF (6 ml). Después de varias h, se añadió más cianuro sódico (60 mg, 1,2 mmol) a la reacción. Una solución al 25 % de hidróxido de amonio en agua se añadió a la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir 2-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)acetonitrilo (130 mg, rendimiento del 80 %) EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{18}H_{15}N_3$ : 273,13; encontrado: 274,1 (M+H)<sup>+</sup>.

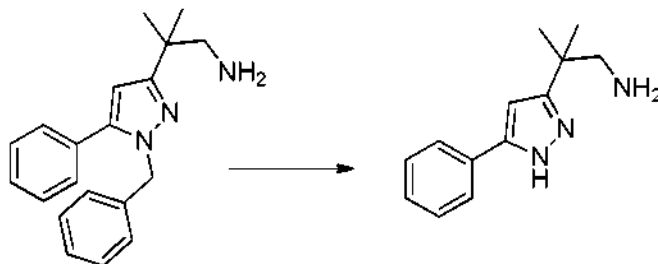
**2-(1-Bencil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)acetonitrilo usando yodometano como se describió en el ejemplo 1 etapa 2 (500 mg, rendimiento del 91 %). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $C_{20}H_{19}N_3$ : 301,16; encontrado: 302,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**2-(1-Bencil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-amina**

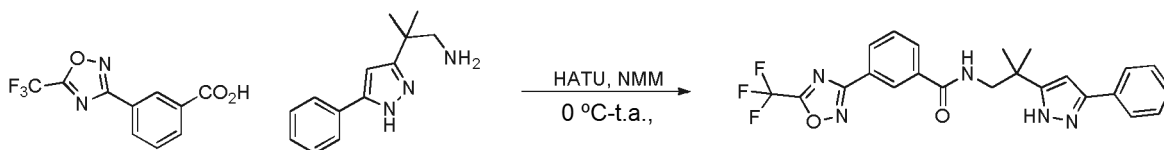
Se disolvió 2-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo (50 mg, 0,16 mmol) se disolvió en THF (1,6 ml). Se añadió borano-tetrahidrofurano (0,8 ml, solución 1 M) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Se añadió un mínimo de agua para detener la reacción. Se añadió acetato de etilo seguido de sulfato sódico y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir 2-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-amina (50 mg, en bruto), que se llevó a cabo sin purificación adicional. EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>: 305,19; encontrado: 306,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### 2-Metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-1-amina



Se agitó 2-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-amina (50 mg, 0,2 mmol) en una atmósfera de hidrógeno en metanol/ácido sulfúrico concentrado (5:1, 5 ml) con paladio al 5 % sobre carbono (350 mg). Después de varias h, se añadió más paladio sobre carbono (350 mg). La reacción se detuvo después de 3 días con material de partida restante. La solución se desgasificó y se filtró a través de Celite. El metanol se retiró al vacío y se añadió carbonato potásico 1 M hasta que la reacción fue básica. La suspensión se extrajo múltiples veces con isopropanol al 30 %/cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir 2-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-1-amina, que se llevó a cabo sin purificación adicional.

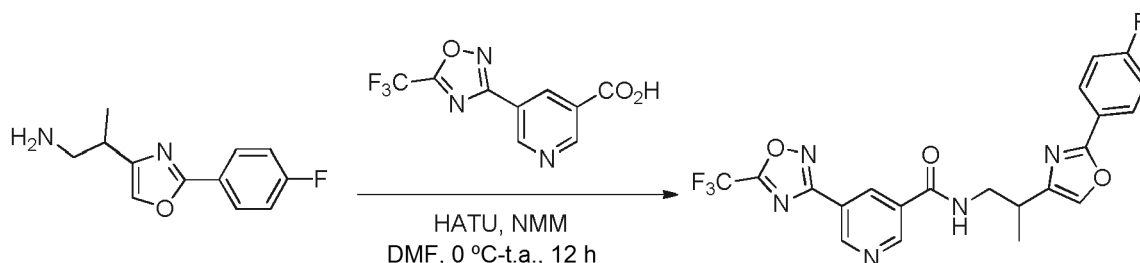
### N-(2-Metil-2-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



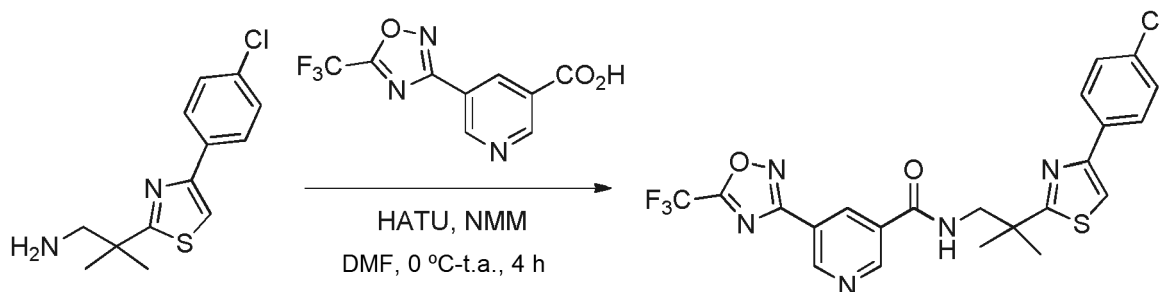
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-metil-2-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-1-amina y ácido 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (10 mg, rendimiento del 11 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 7,4, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,4, 1 H), 7,64-7,52 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 3H), 6,47 (s, 1 H), 3,70 (d, *J* = 4,5, 2H), 1,44 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 455,16; encontrado: 456,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 134

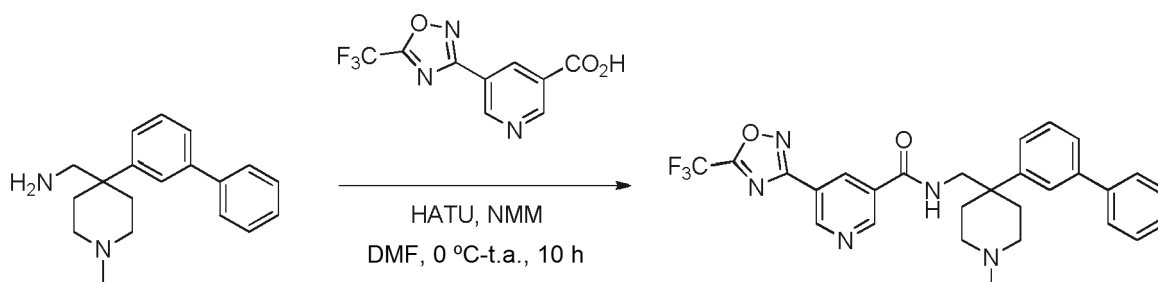
### N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida



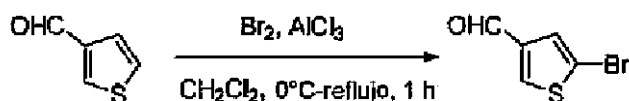
Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (75 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,47 - 9,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,88 - 8,87 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,11 - 8,04 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,14 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,02 - 3,96 (ddd, *J* = 13,2 Hz, 6,5 Hz, 4,1 Hz, 1 H), 3,53 - 3,46 (ddd, *J* = 13,1 Hz, 9,0 Hz, 4,3 Hz, 1 H), 3,20 - 3,11 (m, 1 H), 1,42 - 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 461,11; encontrado: 462,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 135*****N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (18 mg, rendimiento del 16 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,80 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,43 (m, 1 H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 3,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,56 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 507,07; encontrado: 508,0 (M+H)<sup>+</sup>.

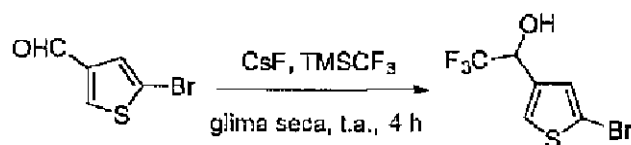
**Ejemplo 136*****N*-(4-([1,1'-Bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina y ácido 5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotínico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (60 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 9,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,68 - 8,67 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,57 - 7,55 (m, 2H), 7,50 - 7,47 (m, 3H), 7,40 - 7,36 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 1 H), 3,62 (m, 2H), 2,79 - 2,76 (m, 2H), 2,44 - 2,31 (m, 4H), 2,24 (m, 3H), 2,11 - 2,05 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 521,20; encontrado: 522,2 (M+H)<sup>+</sup>.

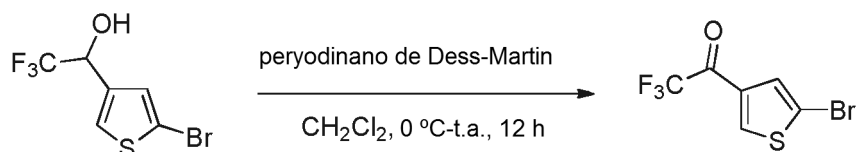
**Ejemplo 137****5-Bromotiofeno-3-carbaldehído**

20 Se añadió en pequeñas porciones cloruro de aluminio anhidro (5,9 g, 44,5 mmol) durante un periodo de 2 h a una solución de tiofeno-3-carbaldehído (2,0 g, 17,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) manteniendo la temperatura a 0 °C. Después, se añadió gota a gota (2,56 g, 16,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 40 °C durante 1 h, se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para dar 5-bromotiofeno-3-carbaldehído (3,0 g, rendimiento del 88 %).

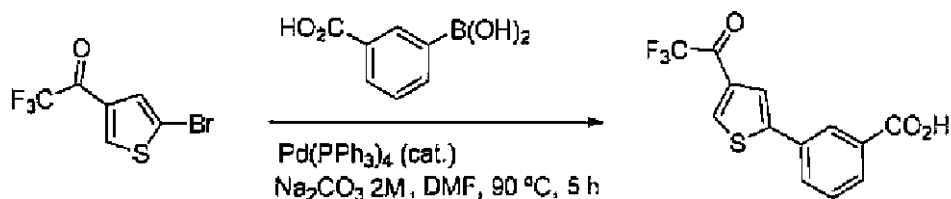
25

**1-(5-Bromotiofen-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol**

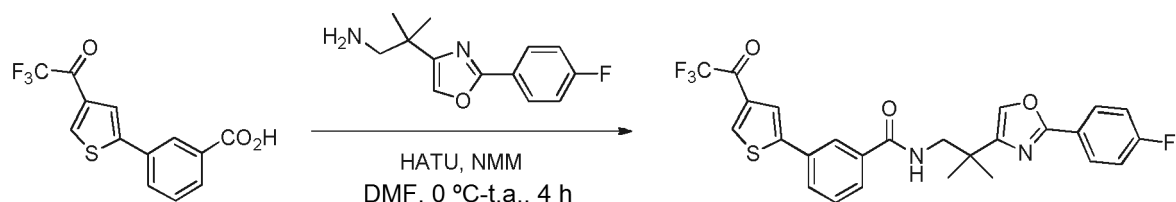
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-bromotiofeno-3-carbaldehído como se describió en el ejemplo 88 etapa 1 (3,0 g, rendimiento del 73 %) en forma de un líquido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (s, 1H), 7,15 (s, 1 H), 5,05 - 5,03 (m, 1H), 3,28 (s a, 1 H).

**1-(5-Bromotiofen-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona**

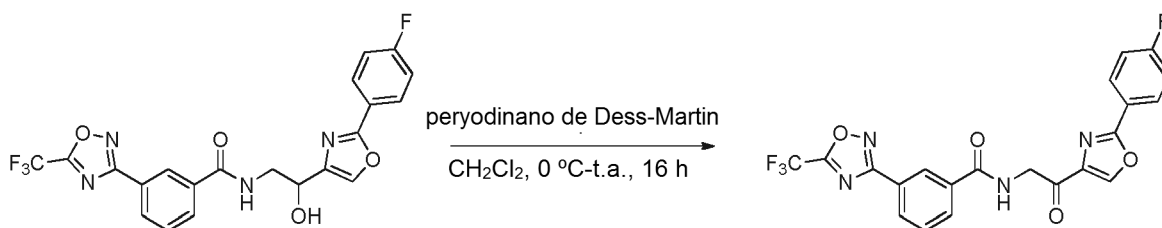
Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(5-bromotiofen-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (1,85 g, rendimiento del 62 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (m, 1 H), 7,62 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H).

**10 Ácido 3-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)benzoico**

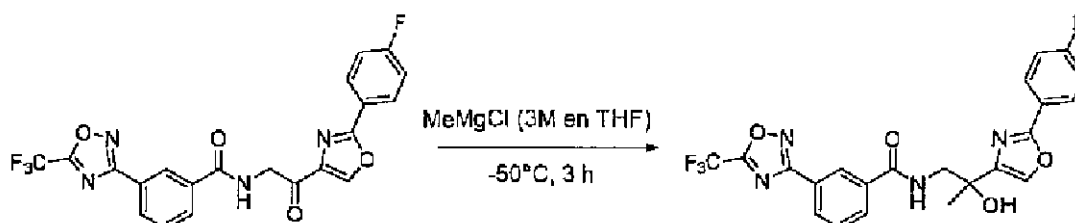
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(5-bromotiofen-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona y ácido 3-carboxifenil-borónico como se describió en el ejemplo 88 etapa 3 (150 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,26 (s a, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,07 - 8,05 (m, 2H), 7,96 - 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,62 - 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H).

**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)benzamida**

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)tiofen-2-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (75 mg, rendimiento del 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,21 - 8,16 (m, 1H), 8,11 - 8,10 (m, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 3H), 7,91 - 7,90 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 1 H), 7,67 - 7,48 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 3,56 - 3,54 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 516,11; encontrado: 515,7 (M-H).

**Ejemplo 138*****N*-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-oxoetil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

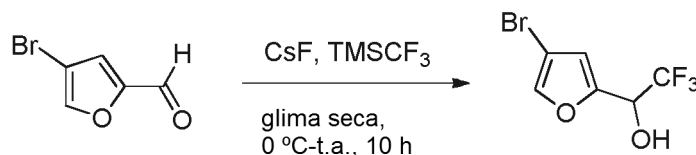
5 Este compuesto se sintetizó a partir de *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxi-etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (150 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1 H), 8,32 - 8,29 (dt, *J* = 7,8 Hz, 1,2 Hz, 1 H), 8,15 - 8,11 (m, 3H), 7,70-7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,19 (t, *J* = 8,7 Hz, 3H), 5,02 - 5,00 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 460,08; encontrado: 459,4 (M-H)<sup>+</sup>.

***N*-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxipropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**

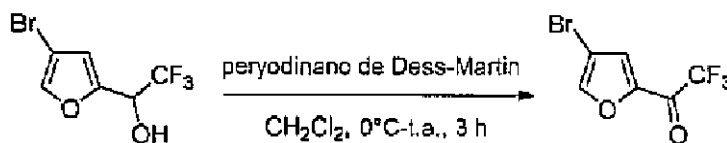
10 Se disolvió *N*-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-oxoetil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida (150 mg, 0,33 mmol) en THF seco (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -50 °C. Después, se añadió cloruro de metilmagnesio (0,32 ml, 0,98 mmol, 3M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 25-30 % en éter de petróleo) seguido de TLC preparativa (eluyente EtOAc al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxipropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida (15 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,28 - 8,25 (dt, *J* = 7,9 Hz, 1,3 Hz, 1 H), 8,05 - 8,01 (m, 3H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 - 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,16 - 7,11 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 1 H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,81 (s, 1 H), 1,65 (s, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 476,11; encontrado: 475,5 (M-H)<sup>+</sup>.

15

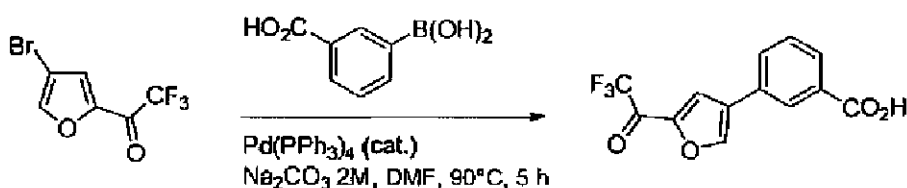
20

**Ejemplo de referencia 139****1-(4-Bromofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol**

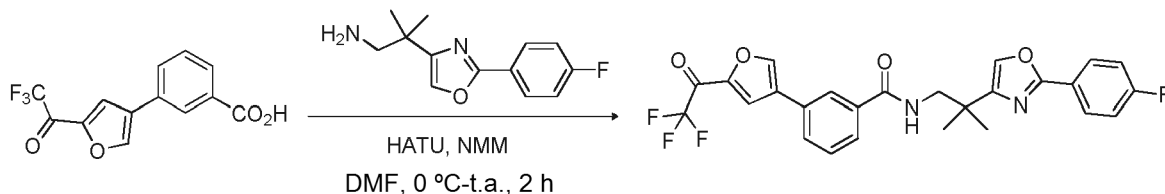
25 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-bromofuran-2-carbaldehído como se describió en el ejemplo 88 etapa 1 (1,0 g, rendimiento del 72 %) en forma de un líquido amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 7,10 - 7,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,29 - 5,22 (m, 1 H).

**1-(4-Bromofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol**

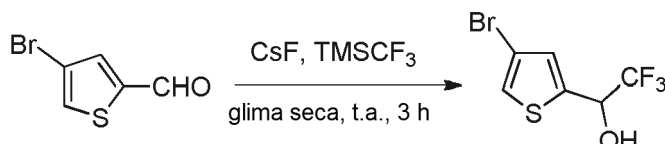
5 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(4-bromofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (0,8 g, rendimiento del 81 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (m, 1 H), 7,52 - 7,51 (m, 1 H).

**Ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)furan-3-il)benzoico**

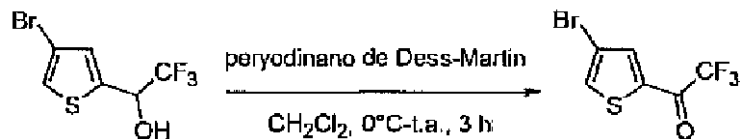
10 Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(4-bromofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol y ácido 3-carboxifenilborónico como se describió en el ejemplo 88 etapa 3 (150 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,14 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,31 (m, 1 H), 8,07 - 8,04 (m, 1 H), 7,93 - 7,90 (m, 1 H), 7,60 - 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 284,03; encontrado: 282,9 (M-H)<sup>-</sup>.

**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)furan-3-il)benzamida**

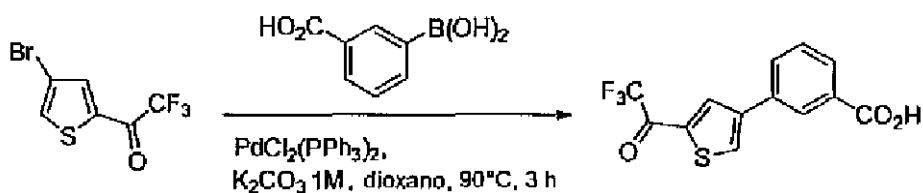
15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)furan-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (30 mg, rendimiento del 14 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,91 (s, 1 H), 8,40-8,35 (m, 2H), 8,16 (m, 1 H), 8,02 - 7,94 (m, 4H), 7,82 - 7,80 (m, 1 H), 7,57 - 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,31 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,53 - 3,51 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 500,14; encontrado: 499,5 (M-H)<sup>-</sup>.

**20 Ejemplo 140****1-(4-Bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol**

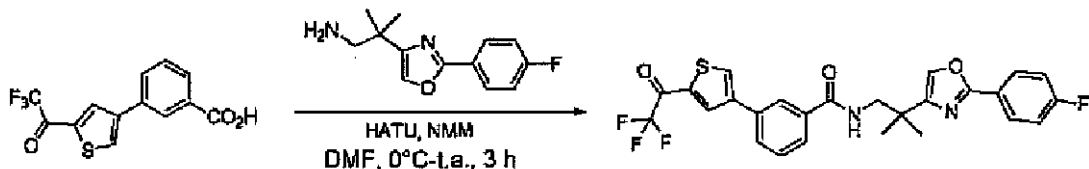
25 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído como se describió en el ejemplo 88 etapa 1 (2,0 g, rendimiento del 74 %) en forma de un líquido amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 5,27 - 5,22 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H).

**1-(4-Bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol**

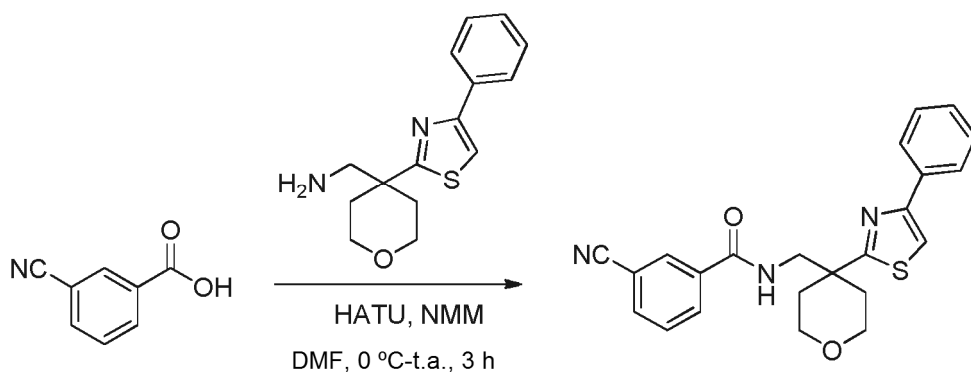
Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(4-bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (1,5 g, rendimiento del 75 %) en forma de un líquido de color pardo oscuro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (m, 1 H), 7,80 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H).

**Ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)tiofen-3-il)benzoico**

Este compuesto se sintetizó a partir de 1-(4-bromotiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol y ácido 3-carboxifenilborónico como se describió en el ejemplo 88 etapa 3 (400 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,19 (s, 1 H), 8,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 8,10 - 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,96 - 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 - 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 300,01; encontrado: 298,9 (M-H).

**N-(2-(2-(4-Fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)tiofen-3-il)benzamida**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropan-1-amina y ácido 3-(5-(2,2,2-trifluoroacetyl)tiofen-3-il)benzoico como se describió en el ejemplo 8 etapa 6 (30 mg, rendimiento del 17 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,43 (m, 1 H), 8,16 - 8,12 (m, 2H), 8,00 - 7,97 (dd, *J* = 9,0 Hz, 5,3 Hz, 2H), 7,92 - 7,90 (m, 2H), 7,84 - 7,82 (m, 1 H), 7,57 - 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,25 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 516,11; encontrado: 515,5 (M-H).

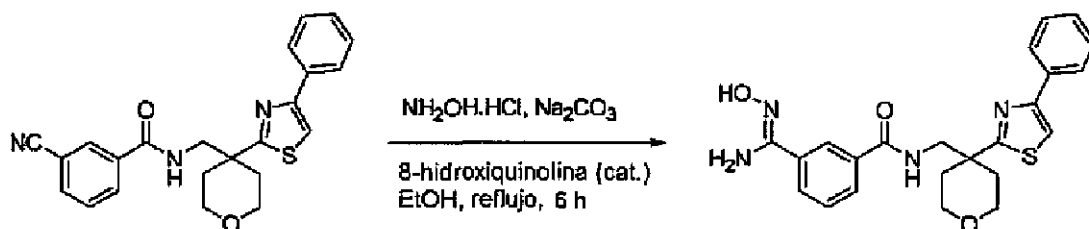
**Ejemplo 141****3-Ciano-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida**



Este compuesto se sintetizó a partir de (4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina y ácido 3-cianobenzoico se describe en el ejemplo 8 etapa 6 (6,6 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 - 8,10 (m, 1 H), 8,02 - 7,99 (dt, *J* = 7,9 Hz, 1,5 Hz, 1 H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,78 - 7,74 (dt, *J* = 7,7 Hz, 1,3 Hz, 1 H), 7,71 - 7,68 (m, 1 H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1 H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 3,85 - 3,83 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 2,35 - 2,29 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 403,14; encontrado: 402,2 (M-H)<sup>-</sup>.

5

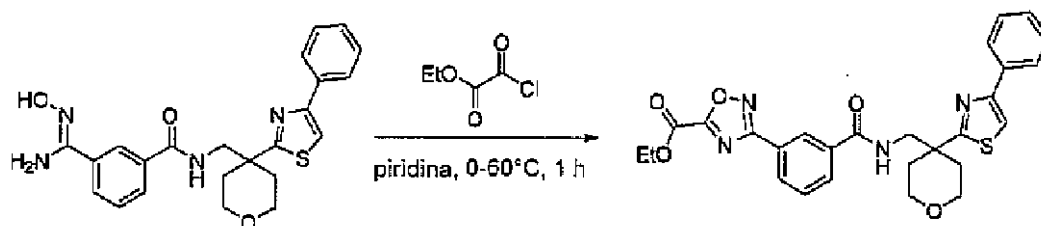
**(*N'*-Hidroxicarbamimidoil)-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida**



Este compuesto se sintetizó a partir de 3-ciano-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida como se describió en el ejemplo 1 etapa 4 (6,8 g, en bruto), que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 8,05 - 8,04 (m, 1 H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,78 - 7,75 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 3H), 7,32 - 7,28 (m, 1 H), 3,94 - 3,91 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 2,43 - 2,39 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 2,10 - 2,06 (m, 2H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 436,16; encontrado: 437,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

**3-(3-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamoil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo**



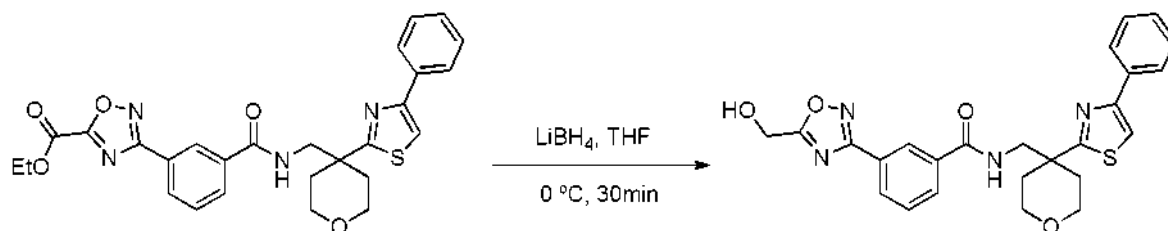
15

Se disolvió 3-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida (6,8 g, 15,57 mmol) en piridina anhidra (68 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota clorooxoacetato de etilo (5,2 ml, 46,73 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h, se inactivó con una solución 1,5 N de HCl y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente EtOAc al 25-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(3-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamoil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (6,8 g, rendimiento del 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,11 - 8,09 (m, 1 H), 7,78 - 7,76 (m, 1 H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1 H), 7,32 - 7,27 (m, 1 H), 7,23 - 7,21 (m, 3H), 4,62 - 4,57 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,97 - 3,94 (m, 2H), 3,81 - 3,76 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 2,41 - 2,37 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 2H), 1,53 - 1,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM (ESI) *m/z*: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 518,16; encontrado: 517,1 (M-H)<sup>-</sup>.

20

25

**3-(5-(Hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida**

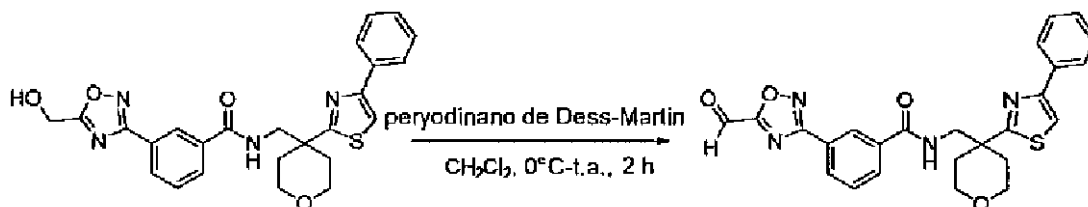


30

Se disolvió 3-(3-(((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamoil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 1,93 mmol) en THF anhidro (20 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de litio (1,15 ml, 2,3 mmol, 2 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se inactivó con hielo y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120, eluyente: EtOAc al 70-80 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida

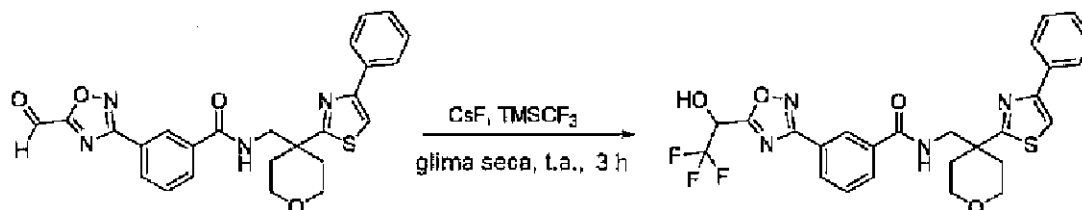
(300 mg, rendimiento del 32 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,46 (m, 1 H), 8,20 - 8,17 (m, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,62 (m, 1 H), 7,53 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 2H), 3,90 - 3,88 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 476,15; encontrado: 475,7 (M-H).

5 **3-(5-Formil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida**



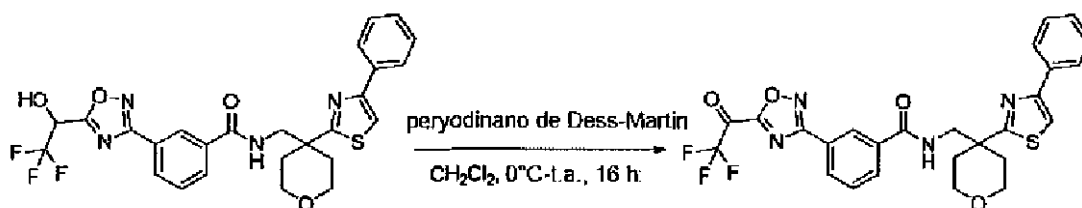
Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((4-(4-feniltiazol-2-il) tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (340 mg, rendimiento del 57 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,89 (s, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,27 - 8,17 (m, 1 H), 8,04 - 8,01 (m, 1 H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,71 - 7,69 (m, 1 H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,91 - 3,89 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 474,14; encontrado: 473,4 (M-H).

**N-((4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzamida**



Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(5-formil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida como se describió en el ejemplo 88 etapa 1 (30 mg, rendimiento del 17 %). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 544,14; encontrado: 545,2 (M+H) $^+$ .

**N-((4-(4-Feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida**



Este compuesto se sintetizó a partir de N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida como se describió en el ejemplo 47 etapa 2 (5 mg, rendimiento del 17 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (s, 1 H), 8,15 - 8,13 (m, 1 H), 7,89 - 7,87 (m, 2H), 7,79 - 7,77 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,44 - 7,36 (m, 4H), 4,00 - 3,94 (m, 2H), 3,90 - 3,89 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 2,34 - 2,30 (m, 2H), 2,07 - 2,02 (m, 2H). EM (ESI)  $m/z$ : Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 542,12; encontrado: 541,5 (M-H).

Composiciones farmacéuticas

**Ejemplo A**

Los comprimidos se preparan usando procedimientos convencionales y se formulan como sigue a continuación:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto del ejemplo 1	5 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Lactosa	100 mg
Glicolato de almidón sódico	30 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	237 mg

**Ejemplo B**

- 5 Los comprimidos se preparan usando procedimientos convencionales y se formulan como sigue a continuación:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto del ejemplo 3	15 mg
Almidón seco	178 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	195 mg

Prueba de inhibición de histona desacetilasa 9 (HDAC9):

- 10 Los inhibidores de histona desacetilasa 9 (HDAC9) novedosos se caracterizaron por una prueba funcional bioquímica *in vitro*. La prueba mide la señal fluorescente incrementada debida a desacetilación, por HDAC9, de un sustrato fluorogénico. El sustrato comercialmente disponible es específico de HDAC de clase IIa y contiene un residuo de lisina acetilada y liberaría la señal fluorescente con la digestión de tripsina después de la desacetilación.

- 15 De manera específica, los compuestos de prueba diluidos a varias concentraciones en 100 % de DMSO se dispensaron primero en placas de prueba de 384 pozos. La isoforma 4 de HDAC9 recombinante (comprada de BPS Bioscience) en regulador de pH de prueba completa (50 mM de Tris-HCl, pH 8,0, 137 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,05 % de BSA y 0,005 % de Tween 20) se añadieron después a cada pozo (5 uL/pozo) usando Multidrop Combi (Thermo Scientific), seguido por 5 uL/pozo de sustrato (comprado de BPS Bioscience, 4,5 uM final). Después de 45 minutos, la incubación a temperatura ambiente, se añadió 10 uL de 2x solución reveladora (regulador de pH de prueba con 40 uM de tripsina y 20 uM de Trichostatin A). Las placas después se incubaron 1 hora a temperatura ambiente antes de leerlas en modelo de intensidad fluorescente a 450 nm en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). El porcentaje de Inhibición de actividad de HDAC9 por compuestos en cada pozo de prueba se calculó normalizando una señal fluorescente en pozos de control que contenían únicamente DMSO. Los valores de pIC<sub>50</sub> de los compuestos de prueba se calcularon a partir de un ajuste de curva no lineal, usando una herramienta de análisis de datos de ActivityBaseS (IDBS), de series de dilución de 3x de 11 puntos empezando desde una concentración final de compuesto de 100 uM.

- 25 Para experimentos de respuesta a la dosis, los datos normalizados se ajustaron por ABASE/XC50 usando la ecuación  $y = a + (b - a)/(1 + (10^x/10^c)^d)$ , en el que a es el % de actividad mínimo, b es el % de actividad máximo, c es la pIC<sub>50</sub>, d es la pendiente de Hill.

- 30 Las pIC<sub>50</sub> se promedian opera determinar un valor medio, para un mínimo de 2 experimentos. Como se determinó usando el método anterior, los compuestos de los ejemplos 1-141 mostró una pIC<sub>50</sub> mayor que 4,8. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 21, 32, 78, 110 y 132 inhibieron HDAC9 en el método anterior con una media de pIC<sub>50</sub> > 6.

Referencias:

- US 20060269559, patente de Estados Unidos N.º 7.521.044, documento W02007084775  
 "Deacetylase inhibition promotes the generation y function of regulatory T cells," R.Tao, E. F. de Zoeten, E. O' z kaynak, C. Chen, L. Wang, P. M. Porrett, B. Li, L. A. Turka, E. N. Olson, M. I. Greene, A. D. Wells, W. W. Hancock,  
 35 Nature Medicina, 13 (11), 2007.  
 "Expression of HDAC9 by T Regulatory Cells Prevents Colitis en Mice," E. F. de Zoeten, L. Wang, H. Sai, W. H. Dillmann, W. W. Hancock, Gastroenterology. 2009 Oct 28.  
 "Immunomodulatory effects of deacetylase inhibitors: therapeutic targeting of FOXP3+ regulatory T cells," L. Wang, E. F. de Zoeten, M. I. Greene y W. W. Hancock, Nature Review Drug Discovery. 8(12):969-81,2009 y referencias en

la misma.

"HDAC7 targeting enhances FOXP3+ Treg function and induces long-term allograft survival," L. Wang, et al., Am. J. Transplant 9, S621 (2009).

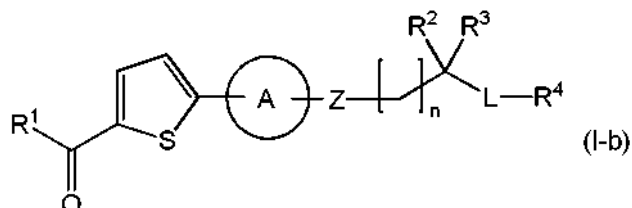
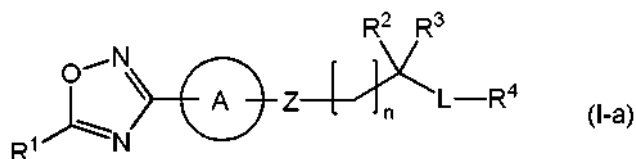
5 "Selective class II HDAC inhibitors impair myogenesis by modulating the stability y activity of HDAC-MEF2 complexes," A. Nebbioso, F. Marzò, M. Miceli, M. Conte, L. Manente, A. Baldi, A. De Luca, D. Rotili, S. Valente, A. Mai, A. Usiello, H. Gronemeyer, L. Altucci, EMBO reports 10 (7) , 776-782, 2009 y referencias en la misma.

"Myocyte Enhancer Factor 2 y Class II Histone Deacetylases Control a Gender-Specific Pathway of Cardioprotection Mediated by the Estrogen Receptor," E. van Rooij, J. Fielitz, B. Sutherland, V. L. Thijssen, H. J. Crijns, M. J. Dimairo, J. Shelton, L. J. De Windt, J. A. Hill, E.N. Olson, Circulation Research, Jan 2010.

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I-a) o (I-b):



en la que:

- 5  $R^1$  es un grupo haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que contiene al menos 2 átomos de flúor;  
 A es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, naftilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituidos, en el que cualquier cicloalquilo, fenilo, naftilo, heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>;
- 10 Z es -C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>SO<sub>2</sub>-, -NHCH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>X</sup>- o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>-;
- n es 0-4;
- cuando n es 0, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y opcionalmente sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;
- 15 cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, flúor, y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos, en el que, cuando n es 1, R<sup>2</sup> es F y R<sup>3</sup> es H, entonces Z es -C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-, -NHCH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>X</sup>-, o -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>-;
- 20 cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> se selecciona entre -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, -CO<sub>2</sub>H-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CO<sub>2</sub>H-, hidroxilo, hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y R<sup>3</sup> se selecciona entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos, en los que el arilo, cicloalquilo y cada uno de los restos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de dichos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos de cualquiera de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-, -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> e hidroxilo;
- 25 o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al que están conectados forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterocicloalquilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y dicho grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -OR<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -C(=O)OR<sup>Y</sup>-, -C(=O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>C(=O)R<sup>Y</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>Y</sup>-, -OC(=O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>C(=O)OR<sup>Y</sup> y -NR<sup>Y</sup>C(=O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>;
- 30 L es heteroarilo o fenilo de 5-6 miembros que está sustituido con R<sup>4</sup> y está opcionalmente sustituido de manera adicional, en el que cuando L está sustituido adicionalmente, L está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 35 R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))Nalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, -NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup>;
- 40 o L-R<sup>4</sup>, tomados juntos, forman un grupo 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzofuranilo, tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo en el que dicho grupo benzofuranilo, tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, -NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup> y -(alquil
- 45

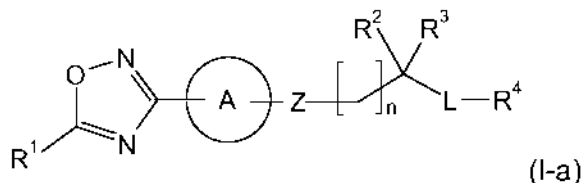
- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)NR<sup>A</sup>R<sup>C</sup>; en el que cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 R<sup>B</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)NH<sub>2</sub>,  
 -C(=O)NHalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(=O)N(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), -SO<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> tomados junto con  
 5 el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que contiene opcionalmente un  
 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 R<sup>C</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, o R<sup>A</sup> y R<sup>C</sup>  
 tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros, que contiene  
 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S y opcionalmente sustituido con alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 10 cada R<sup>X</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido,  
 donde dicho alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, amino,  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NH- o (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))N-; y;  
 cada R<sup>Y</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y -alquilfenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

a condición de que el compuesto no sea:

- 15 N-[4-fluorofenil]metil]-4-[5-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-tienil]-benzamida,  
 N-[4-fluorofenil]metil]-3-[5-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-tienil]-benzamida,  
 3-[4-(trifluorometil)fenil]-N-{3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propanamida,  
 3-[7-metil-2-[4-(3-metil-5-isoxazolil)butil]-1-benzofuran-5-il]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol,  
 1-[3-(3-metil-5-isoxazolil)propil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
 20 7-metil-1-[4-(3-metil-5-isoxazolil)butil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
 7-metil-1-[5-(3-metil-5-isoxazolil)pentil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
 7-metil-1-[3-(3-metil-5-isoxazolil)propil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol, o  
 N-(fenilmetil)-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

o una sal del mismo.

- 25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (I-a)



en la que:

- R<sup>1</sup> es -CF<sub>3</sub>;  
 A es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, naftilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o  
 30 heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituidos, en el que cualquier cicloalquilo, fenilo, naftilo,  
 heterocicloalquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos  
 seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y -(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>;  
 Z es -C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>SO<sub>2</sub>-, -NHCH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-,  
 35 -CH(CF<sub>3</sub>)-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>X</sup>- o -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>-;  
 n es 0-4;  
 cuando n es 0, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y opcionalmente sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,  
 cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, flúor y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y  
 40 cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos, en el que, cuando n es 1, R<sup>2</sup> es F y R<sup>3</sup> es H, entonces Z  
 es -C(=O)NR<sup>X</sup>-, -NR<sup>X</sup>C(=O)NR<sup>X</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-, -NHCH(CF<sub>3</sub>)-, -CH(CF<sub>3</sub>)NH-, -CH(CF<sub>3</sub>)-, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -NR<sup>X</sup>- o -alquil  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-NR<sup>X</sup>-, y;  
 cuando n es 1-4, R<sup>2</sup> se selecciona entre amino, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y R<sup>3</sup> se selecciona entre H y alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituidos, en el que el arilo,  
 45 cicloalquilo y cada uno de los restos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de dichos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y cicloalquil  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- opcionalmente sustituido de cualquier R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3  
 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>-, -((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup> y hidroxilo;  
 o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo al que están conectados forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de  
 50 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho grupo heterocicloalquilo contiene 1 o 2  
 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y dicho grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo  
 opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -OR<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -C(=O)OR<sup>Y</sup>-, -C(=O)NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>C(=O)R<sup>Y</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>Y</sup>R<sup>Y</sup>-, -NR<sup>Y</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>Y</sup>,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Y}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Y}}$ , y  $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Y}}$ ; y;

L es heteroarilo o fenilo de 5-6 miembros que está sustituido con  $\text{R}^4$  y está opcionalmente sustituido de manera adicional, en el que cuando L está sustituido adicionalmente, L está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

5  $\text{R}^4$  es H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halo, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))Nalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))Nalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, haloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiltio ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, haloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), hidroxilo,  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{C}}$  y  $-(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{C}}$ ;

10 o  $\text{L-R}^4$ , tomados juntos, forman un grupo 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzofuranilo, tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo en el que dicho grupo benzofuranilo, tetrahidroisoquinolilo o isoindolinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiltio ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, haloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), hidroxilo,  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{C}}$  y  $-(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{C}}$ ; en el que cada  $\text{R}^{\text{A}}$  se selecciona independientemente entre H y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

15  $\text{R}^{\text{C}}$  es H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, o  $\text{R}^{\text{A}}$  y  $\text{R}^{\text{C}}$  tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;

20 cada  $\text{R}^{\text{X}}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y alquilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, amino, alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))NH-, o (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))N-; y;

cada  $\text{R}^{\text{Y}}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), fenilo, y  $-\text{alquilfenilo } (\text{C}_1\text{-C}_4)$ ;

a condición de que el compuesto no sea:

25 3-[4-(trifluorometil)fenil]-N-{3-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}propanamida;  
3-[7-metil-2-[4-(3-metil-5-isoxazolil)butil]-1-benzofuran-5-il]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il];  
1-[3-(3-metil-5-isoxazolil)propil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol,  
7-metil-1-[4-(3-metil-5-isoxazolil)butil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol;  
30 7-metil-1-[5-(3-metil-5-isoxazolil)pentil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol;  
7-metil-1-[3-(3-metil-5-isoxazolil)propil]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1H-indol, o;  
N-(fenilmetil)-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

o una sal del mismo.

3. El compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$  y  $-(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$ .

4. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es un grupo fenilo sin sustituir o un grupo fenilo sustituido con un grupo etilo, flúor, ciano o metoxi.

5. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que A es un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$  y  $-(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$ , o;

40 naftilo, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$  y  $-(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$ , o;

45 un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), oxo,  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$  y  $-(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$ , o;

50 un heteroarilo de 9-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), oxo,  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$  y  $-(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$ ; o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), halógeno, ciano, haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), haloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$  y  $-(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_4))\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$ .

6. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Z es  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$  o  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ .

7. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que n es 0 o 1.

8. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que ambos  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son metilo.

9. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que L es un heteroarilo, piridilo o fenilo de 5 miembros que está sustituido con  $\text{R}^4$  y está opcionalmente sustituido de manera adicional, en el que cuando L está sustituido adicionalmente, L está sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre cloro, flúor, ciano y metilo.

10. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R<sup>4</sup> es H, metilo, bromo, trifluorometilo, dimetilaminoetoxi-, dimetilaminopropil-, y piridilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, tienilo o fenilo opcionalmente sustituidos, en el que el piridilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolilo, tienilo, o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, metoxi, y ciano.
11. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>4</sup> es H, metilo, bromo, trifluorometilo, dimetilaminoetoxi-, fenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenil-, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, ciclohexilo, imidazolilo, tienilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo.
12. El compuesto o a sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre;
- 10 N-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-(4-(1H-imidazol-1-il)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-(2-cianoetil)-N-(pyridin-3-ilmetil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((4-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il) metil)benzamida;
- 15 1-(4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)metanamina;  
N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
N-((4-(4-feniltiofen-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopentil)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
- 20 ;  
N-((4-(2-feniltiazol-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-(2-metil-2-(4-feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;
- 25 N-((1-metil-4-(4-feniltiazol-2-il)pipendin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(4-ciclohexiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(4-piridin-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;
- 30 N-((4-(4-(pyridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiofeno-2-carboxamida;  
N-((4-(4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;
- 35 N-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
3-fluoro-N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
3-ciano-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
3-metoxi-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;
- 40 N-((4-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzenosulfonamida;  
3-etil-N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;
- 45 N-((4-(3-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida;  
N-(2-metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropanocarboxamida;
- 50 N-((1-metil-4-(2-feniltiazol-4-il)piridid-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
N-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
N-((4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpipendin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
N-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;
- 55 N-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
N-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)isonicotinamida;  
N-(2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-(2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
N-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-6-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida;
- 60 N-(2-(dimetilamino)-2-(4-feniltiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-(2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
N-((1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopropil)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
3-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-N-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamido;



- N*-(2-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-feniltiazol-2-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
5 *N*-((4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-metil-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
10 *N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
2,2,2-trifluoro-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanamina;  
*N*-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(3-(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
15 *N*-(2-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
20 *N*-(2-(3-(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-6-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(3-(4-feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(5-feniltiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
25 *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(3-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-2-metil-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-metil-2-(5-feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-([1,1'-bifenil]-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
30 *N*-((4-([1,1'-bifenil]-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-((2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpipendin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metil-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)propan-1-amina;  
35 3-(3-(4-(4-feniltiazol-2-il)butil)fenil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-metil-2-(5-feniloxazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-feniltiazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-metil-2-(2-fenil)tiazol-5-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)-1-metilpipendin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
40 *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiifen-2-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiifen-2-il)nicotinamida;  
2-fluoro-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)oxazol-4-carboxamida;  
*N*-(2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-5-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
45 *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxi-etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
5-(5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)nicotinamida;  
*N*-(2-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-5-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiifen-2-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-2-metoksi-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
50 *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(4-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)butil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(4-(dimetilamino)-2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)butil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxi-etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
Clorhidrato de *N*-((4-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-1-metilpipendin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
55 2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-metil-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)propan-1-amina;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
2-cloro-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
60 *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(3-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-3-hidroxi-propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-cianofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(2-(2-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
3-(5-(2,2-difluoroacetil)tiifen-2-il)-*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)benzamida;  
65 *N*-(2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metoxi-etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;

- N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiopen-2-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 5 *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 10 *N*-(2-(4-(3,5-difluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-feniloxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-feniloxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-clorofenil)oxazol-4-il)etil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
 15 *N*-(2-metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-metil-2-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)propil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
 20 *N*-((4-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)tiopen-2-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-hidroxiopropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)tiopen-3-il)benzamida  
*y N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;

25 y sales de los mismos.

13. El compuesto o a sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre;

- N*-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 30 *N*-(4-(1H-imidazol-1-il)encil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-cianoetil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-((4-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida;  
 1-(4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-*N*-(3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)metanamina;  
*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida;  
*N*-((4-(4-feniltiopen-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 35 *N*-((1-(4-feniltiazol-2-il)ciclopentil)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(2-feniltiazol-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 40 *N*-((4-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-metil-2-(4-feniltiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((1-metil-4-(4-feniltiazol-2-il)piperidin-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 45 *N*-((4-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(4-ciclohexiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(4-(piridin-4-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiopeno-2-carboxamida;  
 50 *N*-((4-(4-(tiopen-2-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 3-fluoro-*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 3-ciano-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 55 3-metoxi-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 60 *N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzenosulfonamida;  
 3-etil-*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
*N*-((4-(3-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida;  
 3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-((4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)

benzamida;

*N*-(2-metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida, y;

*N*-((4-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclo-propano-carboxamida;

5 y sales de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que es *N*-(2-metil-2-(2-feniloxazol-4-il)propil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida o una sal del mismo.

10 15. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que es *N*-(2-(2-(4-fluorofenil)oxazol-4-il)-2-metilpropil)-3-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida o una sal del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para sus uso como una sustancia terapéutica activa.

15 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de un trastorno autoinmunitario, una enfermedad inmunológica, un trastorno inflamatorio, rechazo de trasplante/injerto (por ejemplo, aloinjerto), linfopenia o enfermedad de injerto contra hospedador (EICH).

25 20. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora o prevención de un trastorno autoinmunitario, una enfermedad inmunológica, un trastorno inflamatorio, rechazo trasplante/injerto (por ejemplo, aloinjerto), linfopenia o enfermedad de injerto contra hospedador (EICH).

21. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una u otros más agentes terapéuticos.