

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 124**

51 Int. Cl.:

C07D 513/14 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2014 PCT/EP2014/074885**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15075023**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2014 E 14799473 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 3071578**

54 Título: **Compuestos tricíclicos de piperidina**

30 Prioridad:

19.11.2013 WO PCT/IB2013/060237

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

11.04.2018

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**BUR, DANIEL;
GRISOSTOMI, CORINNA;
NAYLER, OLIVER;
REMEN, LUBOS;
VERCAUTEREN, MAGALI y
WELFORD, RICHARD**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 663 124 T3

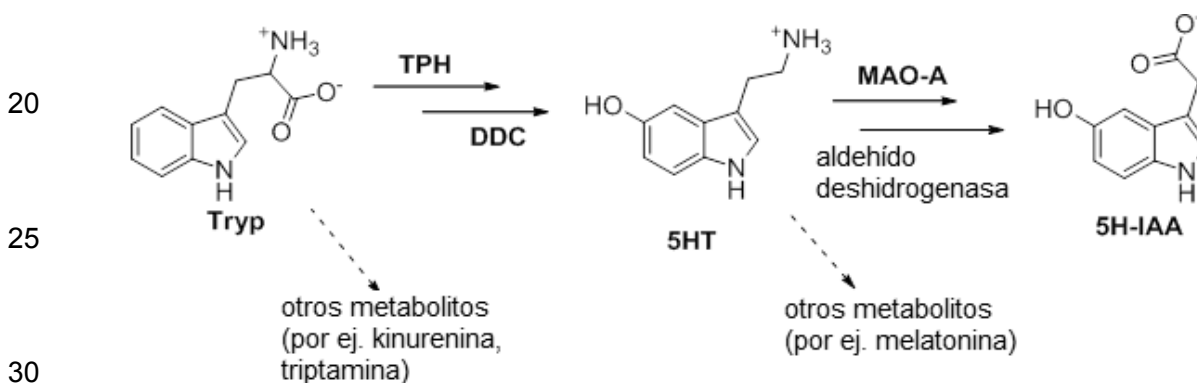
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

Compuestos tricíclicos de piperidina

Descripción

5 La presente invención se refiere a novedosos derivados tricíclicos de piperidina de Fórmula (I), y su utilización como productos farmacéuticos. La invención se refiere también a otros aspectos relacionados incluyendo procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (I), y especialmente su utilización como inhibidores de TPH.

10 La amina biogénica serotonina (5HT) es un mensajero y regulador bioquímico que señala a través de 13 receptores los cuales están distribuidos por todo el sistema nervioso y los órganos periféricos. La 5HT es sintetizada en 2 etapas a partir del aminoácido L-triptófano (L-Tryp) en la dieta. La primera etapa limitante de la velocidad en el metabolismo de triptófano-serotonina es la hidroxilación de L-Tryp mediante la pterina no hemo dependiente de la oxigenasa triptófano hidroxilasa (TPH).



Esquema 1: El metabolismo de triptófano-serotonina y sus metabolitos detectables principales: serotonina (5HT) y ácido 5-hidroxiindol acético (5HIAA)

35 Esto es seguido por la rápida descarboxilación de 5-hidroxitriptófano mediante la enzima aminoácido aromático descarboxilasa (DDC). La 5HT es adicionalmente metabolizada a ácido 5-hidroxiindol acético (5HIAA) mediante una combinación de monoamina oxidasa-A (MAO-A) y, posteriormente, un aldehído deshidrogenasa. La 5HIAA es excretada en la orina. Una ruta metabólica adicional de 5HT en la glándula pineal conduce a la producción de melatonina la cual está involucrada en la regulación circadiana del ciclo del sueño-vigilia.

45 La TPH comprende dos isoformas: TPH2 se expresa principalmente en tipos de células neuronales en el sistema nervioso central (SNC), mientras que la TPH1 se expresa principalmente en tejidos periféricos, incluyendo las células enterocromafinas (CE) en el intestino, donde es responsable de sintetizar 5HT que está almacenada en las plaquetas sanguíneas circulantes. La TPH1 y por ende el metabolismo de triptófano-serotonina alterado ha sido implicado como un potencial objetivo farmacológico en un número de fisiopatologías tales como enfermedades pulmonares que incluyen por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), embolia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar (Konigshoff, M. et al. (2010) "Increased expression of 5-hydroxytryptamine 2A/B receptors in idiopathic pulmonary fibrosis: a rationale for therapeutic intervention." *Thorax* 65(11): 949-955.), hipertensión pulmonar (Ciuclan, L. et al. (2013) "Imatinib attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension pathology via reduction in 5-hydroxytryptamine through inhibition of tryptophan hydroxylase 1 expression." *Am J Respir Crit Care Med* 187(1): 78-89), neumonitis por radiación (incluyendo la que da origen a, o que contribuye a la hipertensión pulmonar), asma (Durk, T. et al. (2013). "Production of serotonin by tryptophan hydroxylase 1 and release via platelets contribute to allergic airway inflammation." *Am J Respir Crit Care Med* 187(5): 476-485), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA); osteoporosis (Yadav, V. K. et al. (2010) "Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis." *Nat Med* 16, 308-312); trastornos gastrointestinales que incluyen enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa (Ghia, J. E. et al. (2009) "Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis." *Gastroenterology* 137(5): 1649-1660), síndrome de intestino irritable posinfeccioso,

5 enfermedad celíaca, constipación idiopática, síndrome de intestino irritable (Brown, P. M. et al. (2011) "The tryptophan hydroxylase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome", *Gastroenterology* 141, 507–516), y síndrome carcinoide (Engelman, K., et al. (1967). "Inhibition of serotonin synthesis by para-chlorophenylalanine in patients with the carcinoid syndrome." *N Engl J Med* 277(21): 1103–1108). Otros ejemplos son enfermedad valvular mixomatosa (Lacerda, C. M. et al. (2012) "Local serotonin mediates cyclic strain-induced phenotype transformation, matrix degradation, and glycosaminoglycan synthesis in cultured sheep mitral valves." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302(10): H1983–1990); trombosis; trastornos del sueño; dolor; diabetes tipo 1 y tipo 2; enfermedad hepática incluyendo por ejemplo hepatitis (inducida por virus), fibrosis, trasplante, regeneración; hipertensión aguda y crónica; enfermedad de la arteria aortica y coronaria; cáncer, incluyendo por ejemplo cáncer de mama (Pai VP et al. (2009) "Altered serotonin physiology in human breast cancers favors paradoxical growth and cell survival." *Breast Cancer Res.* 11(6)), cáncer de próstata (Shinka T et al. (2011) "Serotonin synthesis and metabolism-related molecules in a human prostate cancer cell line." *Oncol Lett.* Mar; 2(2):211–215) y tumores neuroendocrinos (Hicks RJ. (2010) "Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy." *Cancer Imaging.* Oct 4; 10 Spec no A:S83–91); hemorragia subaracnoidea; migraña abdominal; síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasia); síndrome de Gilbert; náuseas; síndrome de serotonina; trastornos anorrectales funcionales; distensión abdominal funcional; tolerancia inmunológica e enfermedades inflamatorias que incluyen, por ejemplo esclerosis múltiple y esclerosis sistémica (Nowak EC et al. (2012) "Tryptophan hydroxylase-1 regulates immune tolerance and inflammation." *J Exp Med.* Oct 22;209(11):2127–35; Dees C et al (2011) Platelet-derived serotonin links vascular disease and tissue fibrosis. *J Exp Med.* May 9;208(5):961–72.).

25 La TPH2 ha sido implicada como un potencial objetivo farmacológico en un número de trastornos de la salud neurológica que incluyen depresión; ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada y fobia social; trastornos eméticos; migraña; abuso de sustancias; trastorno por déficit de atención (TDA); trastorno de hiperactividad con déficit atencional (THDA); trastorno bipolar; comportamiento suicida; trastorno conductual; esquizofrenia; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; autismo; disquinesia; trastornos alimenticios; diabetes tipo 2; dolor; enfermedad de Alzheimer; disfunción sexual; y tumores cerebrales.

35 El rol de 5HT en el cerebro como un neurotransmisor está bien caracterizado. La 5HT en el cerebro es producida rápidamente después de la absorción de L-Trip circulante del plasma (Hyypa, M. T., et al. (1973) "Rapid accumulation of H3-serotonin in brains of rats receiving intraperitoneal H3-tryptophan: effects of 5,6-dihydroxytryptamine or female sex hormones", *J Neural Transm* 34, 111–124). La producción de 5HT en el cerebro fue extensamente probada en los años 1990 y 2000, siendo la herramienta más prominente la administración intravenosa (i.v.) de ¹⁴C-1-metil-triptófano el cual es absorbido en el cerebro (Diksic, M. (2001) "Labelled alpha-metil-L-tryptophan as a tracer for the study of the brain serotonergic system", *J Psychiatry Neurosci* 26, 293–303; Diksic, M., y Young, S. N. (2001) "Study of the brain serotonergic system with labeled alpha-methyl-L-tryptophan", *J Neurochem* 78, 1185–1200). Una ventaja frecuentemente notada de este enfoque es que la ¹⁴C-1-metil 5HT producida no se metaboliza más y se acumula en el cerebro. Sin embargo, esto y otras posibles alteraciones del metabolismo podrían conducir igualmente a perturbaciones no deseadas en el sistema de síntesis de 5HT causadas simplemente por el extremo metilo adicional.

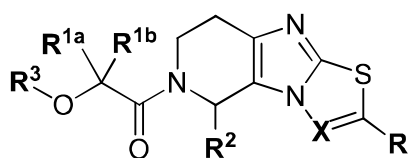
50 En la periferia, 5HT es producida predominantemente por TPH1 en varios órganos. Las células enterocromafinas del intestino a menudo se dice que son el sitio periférico primario de la síntesis de 5HT, donde juega roles entre otros en la actividad motora del intestino, sensación visceral y secreción intestinal (Bertrand, P. P., and Bertrand, R. L. (2010) "Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract", *Auton Neurosci* 153, 47–57; Hasler, W. L. (2009) "Serotonin and the GI tract", *Curr Gastroenterol Rep* 11, 383–391). La serotonina secretada por las CE finalmente encuentra su camino fuera del tejido en la sangre. Allí, 5HT es activamente absorbida por las plaquetas sanguíneas, donde se almacena. Las plaquetas activadas devuelven 5HT y posteriormente sirve como un vasoconstrictor y ayuda a regular la hemostasia y la coagulación sanguínea. Linder et al. (2009) recientemente caracterizaron las concentraciones de 5HT en varios órganos en la rata (Linder, A. E., et al. (2009) "Body distribution of infused serotonin in rats", *Clin Exp Pharmacol Physiol* 36, 599–601). Notablemente, se descubrió que el pulmón tiene una concentración similar de 5HT a la del intestino. Otros investigadores han medido la expresión de genes TPH1 mediante qPCR y los resultados sugieren que TPH1 es probablemente activa en otros

órganos que incluyen el timo y el bazo (Walther, D. J. y M. Bader (2003). "A unique central tryptophan hydroxylase isoform." *Biochem Pharmacol* **66**(9): 1673–1680). Además, se cree que las concentraciones de significativamente elevadas de 5HT son responsables de ciertas condiciones asociadas con tumores carcinoides (conocidos como síndrome carcinoide).

5 El inhibidor de TPH antes reportado empleado *in vivo* fue p-clorofenilalanina (PCA). Se demostró que PCA reduce 5HT tanto en el intestino (~50% original) como en el cerebro (~20% original) luego de la dosificación de 200 mg/kg intraperitoneal (*i.p.*) cuatro veces al día (*qid*) durante 3 días (Weber, L. J. (1970) "p-Clorophenylalanine depletion of gastrointestinal 5-hydroxytryptamine", *Biochem Pharmacol* **19**, 2169–2172). La PCA también ha mostrado utilidad en un modelo de xenoinjerto de colangiocarcinoma, donde se observó una reducción drástica en el volumen del tumor (Alpini, G., et al. (2008) "Serotonin metabolism is dysregulated in colangiocarcinoma, which has implications for tumor growth", *Cancer Res* **68**, 9184–9193). Después del descubrimiento de la enzima TPH1 periférica (Walther, D. J., et al. (2003) "Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform", *Science* **299**, 76), diversos estudios que indican un papel para la 5HT periférica en la enfermedad revelaron el potencial de TPH1 como una diana farmacológica. La compañía Lexicon Pharmaceuticals Ltd ha sintetizado y caracterizado una serie de inhibidores de molécula pequeña de TPH1. Se ha demostrado que LP533401 reduce 5HT en el intestino en ratones sin afectar las concentraciones en el cerebro (Liu, Q., et al. (2008) "Discovery and characterization of novel tryptophan hydroxylase inhibitors that selectively inhibit serotonin synthesis in the gastrointestinal tract", *J Pharmacol Exp Ther* **325**, 47–55). LP533401 ha sido caracterizada además en ambos modelos de ratón y rata de osteoporosis (Yadav, V. K., et al. (2010) "Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis", *Nat Med* **16**, 308–312). LX1031 (ácido (S)-2-Amino-3-(4-{2-amino-6-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico, WO2007/089335) fue el primer inhibidor de TPH de Lexicon Pharmaceuticals Ltd en entrar en ensayos clínicos y al igual que LP533401 reduce 5HT en el yeyuno, solamente con una reducción menor observada en el colon y sin efecto alguno sobre la 5HT cerebral. En un estudio de fase IIA LX1031 cuatro veces al día (*qid*) no afectó la 5HT en sangre y tuvo efectos muy moderados sobre la 5HIAA urinaria (hasta 30% de reducción) (Brown, P. M., et al. (2011) "The tryptophan hydroxylase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome", *Gastroenterology* **141**, 507–516). Un inhibidor de molécula pequeña adicional de TPH1 es LX1032 (éster etílico del ácido (S)-2-Amino-3-[4-(2-amino-6-{(R)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico, WO2008/073933), que se describe en los estudios clínicos de síndrome carcinoide.

La presente invención, por ende, proporciona novedosos derivados tricíclicos de piperidina de fórmula (I) los cuales son inhibidores no peptídicos de TPH humana potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con enfermedad o trastorno caracterizado por una velocidad alterada del metabolismo de triptófano-serotonina, que comprende especialmente fibrosis pulmonar; hipertensión pulmonar; asma; osteoporosis; colitis ulcerativa; síndrome intestinal irritable; síndrome carcinoide; cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de próstata, y tumores neuroendocrinos con secreción elevada de serotonina (por ejemplo tumores carcinoides); y enfermedades inflamatorias que incluyen esclerosis múltiple y esclerosis sistémica.

1) En una primera modalidad, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

X representa CH, o N;

- R** representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo), o trifluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo, difluorometilo, o fluorometil);
- R^{1a}** y **R^{1b}** representa independientemente hidrógeno, metilo, etilo; o **R^{1a}** y **R^{1b}** junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo;
- R²** representa arilo (especialmente fenilo), o heteroarilo (notablemente heteroarilo de 5 o 6 miembros, en particular piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo), en donde dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir, o sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- alquilo(C₁₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₄);
 - cicloalquilo(C₃₋₆), que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno en el anillo;
 - fluoroalquilo(C₁₋₃);
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃);
 - halógeno;
 - ciano;
 - -(CH₂)_n-NR²¹R²², en donde **n** representa el número entero 0 o 1; y
 - **R²¹** y **R²²** representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); o
 - **R²¹** y **R²²** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes flúor;
 - carboxi;
 - -CO-NR²³R²⁴, en donde **R²³** y **R²⁴** representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
 - -CO-alcoxi(C₁₋₄);
 - -NR²⁵-CO-R²⁶, en donde **R²⁵** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y **R²⁶** representa alquilo(C₁₋₄) o un grupo -NR²⁷R²⁸ en donde **R²⁷** y **R²⁸** representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
 - hidroxil-alquil(C₁₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₃)-alquil(C₁₋₄);
 - hidroxil-alcoxi(C₂₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₄);
 - fenilo;
 - heteroarilo de 5 miembros (especialmente tetrazolilo); o
 - 3-metoxi-oxetan-3-ilo;
- R³** representa arilo (especialmente fenilo), o heteroarilo (notablemente heteroarilo de 5 o 6 miembros, especialmente pirazolilo, isoquinolinilo, piridinilo o pirimidinilo), en donde dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir, o sustituido una, dos, tres o cuatro veces (especialmente sustituido una o dos veces), en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- -NR⁴-SO₂-Y-R⁵, en donde
 - **R⁴** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); **Y** representa un enlace directo; y **R⁵** representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo); o
 - **R⁴** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); **Y** representa -NR^Y- en donde **R^Y** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); y **R⁵** representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente **R⁴** representa hidrógeno, **Y** representa -NH- o -N(CH₃)- y **R⁵** representa alquilo(C₁₋₄)); o
 - **R⁴** y **R⁵** junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂-Y- al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, en donde **Y** representa un enlace directo o -NR^Y- en donde **R^Y** representa alquilo(C₁₋₃) (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidin-2-ilo);
 - -CO-NR⁶R⁷, en donde **R⁶** y **R⁷** representa independientemente hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆) [especialmente uno de **R⁶** y **R⁷** representa hidrógeno o metilo, y el otro de **R⁶** y **R⁷** representa alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆)]; o **R⁶** representa hidrógeno y **R⁷** representa hidroxil, metoxil, o ciano;
 - -SO₂-R⁸ en donde **R⁸** representa alquilo(C₁₋₅), -alquilen(C₂₋₄)-CO-alcoxi(C₁₋₃), o -NR⁸¹R⁸²,

en donde R^{81} y R^{82} representan independientemente hidrógeno o alquilo(C_{1-4});

- alquilo(C_{1-4});
- alcoxi(C_{1-4});
- fluoroalquilo(C_{1-3});
- 5 • fluoroalcoxi(C_{1-3});
- cicloalquilo(C_{3-6}) opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino (especialmente ciclopropilo, o 1-dimetilamino-ciclopropilo);
- halógeno;
- ciano;
- 10 • alcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-4});
- alcoxi(C_{1-3})-alcoxi(C_{2-4});
- -CO-alcoxi(C_{1-4});
- heteroarilo de 5 miembros (notablemente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo);
- 15 • $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; en donde m representa el número entero 0 o 1; y
 - R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), fluoroalquilo(C_{2-3}), hidroxialquilo(C_{2-4}), o alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{2-4}); o
 - R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puentado o fusionados bicíclico de 7 u 8 miembros saturado; en donde independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un grupo $-NR^{11}$ en donde R^{11} representa alquilo(C_{1-4}); y en donde dicho anillo o sistema de anillos es independiente y opcionalmente sustituido con:
 - 25 ▪ uno o dos sustituyentes flúor; o
 - uno o dos sustituyentes metilo; o
 - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con dicho nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea)
 - 30 ▪
- (notablemente dicho anillo es pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo, 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazín-1-ilo, o 1-metil-piperazín-4-ilo);
- 35

en donde en el caso particular en el que R^3 representa heteroarilo el cual es piridinilo, dicho piridinilo puede estar presente adicionalmente en forma del respectivo N-óxido.

40 Los compuestos de Fórmula (I) contienen por lo menos uno y posiblemente más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden por ende estar presentes como mezclas de estereoisómeros o en forma estereoisoméricamente enriquecida, con preferencia como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de manera conocida para un experto en la técnica.

45 El término "enriquecida", por ejemplo cuando se utiliza en el contexto de los enantiómeros se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que el respectivo enantiómero está presente en una relación (mutatis mutandis: pureza) de por lo menos 70:30, y notablemente de al menos 90:10 (mutatis mutandis: pureza de 70% / 90%) con respecto al otro respectivo enantiómero. Preferentemente el término se refiere al respectivo enantiómero esencialmente puro. El término "esencialmente", por ejemplo cuando se utiliza en un término tal como "esencialmente puro" se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que el respectivo estereoisómero / composición / compuesto etc. consiste en una cantidad de por lo menos 90, especialmente de por lo menos 95, y notablemente de por lo menos 50 55 99 por ciento en peso del respectivo estereoisómero / composición / compuesto puro etc.

En algunos casos, los compuestos de Fórmula (I) pueden contener formas tautoméricas. Dichas formas tautoméricas son abarcadas en el alcance de la presente invención.

60 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, las sales, las composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, esto quiere hacer referencia también a un solo

compuesto, sal, enfermedad o similar.

5 Cualquier referencia a un compuesto de Fórmula (I) debe entenderse como haciendo referencia a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según lo apropiado y conveniente.

10 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y que exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Dichas sales incluyen a las sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y/o de adición de bases dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Para una referencia véase por ejemplo "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts y Co-crystals", Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

15 La presente invención incluye además a los compuestos isotópicamente etiquetados, especialmente etiquetados con ^2H (deuterio) de Fórmula (I), dichos compuestos son idénticos a los compuestos de Fórmula (I) excepto que uno o más átomos cada uno ha sido reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente etiquetados, especialmente compuestos etiquetados con ^2H (deuterio) de Fórmula (I) y sus sales se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o una reducción de los requerimientos de dosificación, o puede conducir a una reducción de la inhibición de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo un perfil de seguridad mejorado. En una modalidad de la invención, los compuestos de Fórmula (I) no están isotópicamente etiquetados, o están etiquetados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una submodalidad, los compuestos de Fórmula (I) no están etiquetados isotópicamente para nada. Los compuestos etiquetados isotópicamente de Fórmula (I) pueden ser preparados de manera análoga a los métodos descritos más adelante en la presente, pero utilizando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados.

35 En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como una línea punteada muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



es el grupo 2-fluoro-4-ciclopropil-fenilo.

45 Las definiciones proporcionadas en esta invención tienen el propósito de ser aplicables uniformemente a los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (I_E) según lo definido en cualquiera de las modalidades 1) a 32), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones a menos que una definición expresamente expuesta proporcione una definición más amplia o más estrecha. Se entiende que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar al respectivo término independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los otros términos según lo definido en esta invención.

55 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

60 El término "alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo(C_{x-y})" (x e y cada uno es un número entero), se refiere a un grupo alquilo según lo definido con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo(C₁₋₄) contiene entre uno y cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo(C₁₋₄) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo y terc.-butilo. Se prefieren metilo y etilo. El más preferido es metilo.

El término "alcoxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O- en donde el alquilo se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada lineal o ramificada que contiene uno a seis átomos de carbono. El término "alcoxi(C_{x-y})" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo alcoxi según lo definido con anterioridad que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi(C₁₋₄) significa un grupo de la fórmula alquilo(C₁₋₄)-O- en donde el término "alquilo(C₁₋₄)" tiene el significado previamente proporcionado. Los ejemplos de grupos alcoxi(C₁₋₄) son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y terc.-butoxi. Se prefiere metoxi.

El término "fluoroalquilo(C₁₋₃)" se refiere a un grupo alquilo según lo definido con anterioridad que contiene de uno a tres átomos de carbono en donde uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoroalquilo(C_{x-y})" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo según lo definido con anterioridad que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo(C₁₋₃) contiene entre uno y tres átomos de carbono en donde uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo(C₁₋₃) incluyen trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo(C₁) tal como especialmente trifluorometilo o difluorometilo.

El término "fluoroalcoxi(C₁₋₃)" se refiere a un grupo alcoxi según lo definido con anterioridad que contiene entre uno y tres átomos de carbono en donde uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. El término "fluoroalcoxi(C_{x-y})" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi según lo definido con anterioridad que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi(C₁₋₃) contiene entre uno y tres átomos de carbono en donde de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi(C₁₋₃) incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren los grupos fluoroalcoxi(C₁) tales como trifluorometoxi y difluorometoxi.

El término "cicloalquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene de tres a siete átomos de carbono. El término "cicloalquilo(C_{x-y})" (x e y cada uno es un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo según lo definido con anterioridad que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo cicloalquilo(C₃₋₆) contiene entre tres y seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Se prefiere el ciclopropilo.

El término "cicloalquilo que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno en el anillo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo según lo definido con anterioridad. Adicionalmente, uno o dos átomos de carbono en el anillo de dicho cicloalquilo pueden ser reemplazados por un átomo de oxígeno en el anillo. Los ejemplos de dichos grupos son especialmente grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; así como también grupos que contienen oxígeno tales como oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piraniilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxan-2-ilo. Se prefiere ciclopropilo.

El término "arilo", utilizado solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. Los grupos arilo antes mencionados están sin sustituir o sustituidos según lo definido de manera explícita.

Para el sustituyente "R²" que representa arilo, el término especialmente significa fenilo. El grupo arilo como se utiliza para el sustituyente "R²" está sin sustituir, o está sustituido una, dos o tres veces según lo definido de manera explícita; especialmente sustituido una, dos o tres veces. Los sustituyentes de dichos grupos arilo como se utilizan para el sustituyente "R²" se seleccionan independientemente entre alquilo(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₆); fluoroalquilo(C₁₋₃); fluoroalcoxi(C₁₋₃); halógeno; ciano; -(CH₂)_n-NR²¹R²², en donde n y R²¹ y R²² son según lo definido de manera explícita; -NR²⁵-CO-R²⁶, en donde R²⁵ y R²⁶ son según lo definido de manera explícita; carboxi; -CO-NR²³R²⁴, en donde R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); -CO-alcoxi(C₁₋₄); hidroxialquilo(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₄); fenilo; heteroarilo de 5 miembros (especialmente tetrazolilo); o 3-metoxi-oxetan-3-ilo; o, además de lo enlistado anteriormente: hidroxialcoxi(C₂₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆) que contiene uno o dos átomos de oxígeno en el anillo. Notablemente, los sustituyentes de los grupos R² que representan fenilo se seleccionan independientemente entre alquilo(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₄);

5 cicloalquilo(C₃₋₆); fluoroalquilo(C₁₋₃); fluoroalcoxi(C₁₋₃); o halógeno; en particular entre metilo, metoxi, ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, flúor, cloro, ciano, hidroximetilo, metoximetilo, metoxicarbonilo, 2-hidroxi-etoxi, 2-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxi-etoxi, y 2-metoxipropan-2-ilo; especialmente entre metilo, metoxi, ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, fluoro, y cloro. Los ejemplos particulares de dichos grupos arilo como se utilizan para "R²" se encuentran enlistados en la modalidad 13) más adelante.

10 Para el sustituyente "R³" que representa arilo, el término especialmente significa fenilo. El grupo arilo como se utiliza para el sustituyente "R³" está sin sustituir, o ésta sustituido una, dos, tres o cuatro veces según lo definido de manera explícita; notablemente está sustituido una, dos o tres veces; especialmente sustituido dos veces en donde un sustituyente está unido en posición *para* con respecto al punto de unión al resto de la molécula. Los ejemplos particulares de dichos grupos arilo como se utilizan para "R³" se encuentran enlistados en la modalidad 16) más adelante.

15 El término "heteroarilo", utilizado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno hasta un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son grupos heteroarilo de 5 miembros tales como furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo; grupos heteroarilo de 6 miembros tales como piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo; y grupos heteroarilo bicíclicos de 8 a 10 miembros tales como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, y imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilo mencionados con anterioridad están sin sustituir o sustituidos según lo definido de manera explícita.

30 En el caso en que "R²" representa "heteroarilo", el término significa grupos heteroarilo, notablemente grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros, según lo definido con anterioridad. En una modalidad, el término especialmente se refiere a piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tieno[2,3-b]piridinilo, y benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo mencionados con anterioridad como se utilizan para el sustituyente "R²" están sin sustituir o sustituidos según lo definido de manera explícita. En particular, los grupos heteroarilo mencionados con anterioridad están sustituidos una o dos veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₆); fluoroalquilo(C₁₋₃); fluoroalcoxi(C₁₋₃); halógeno; ciano; -(CH₂)_n-NR²¹R²², en donde n y R²¹ y R²² son según lo definido de manera explícita; -NR²⁵-CO-R²⁶, en donde R²⁵ y R²⁶ son según lo definido de manera explícita; carboxi; -CO-NR²³R²⁴, en donde R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); -CO-alcoxi(C₁₋₄); hidroxialquilo(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₄); fenilo; heteroarilo de 5 miembros (especialmente tetrazolilo); o 3-metoxi-oxetan-3-ilo; o, además de los enlistados con anterioridad: hidroxialcoxi(C₂₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆) que contiene uno o dos átomos de oxígeno en el anillo. Notablemente, los sustituyentes de grupos R² que representan heteroarilo se seleccionan independientemente entre alquilo(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₆); fluoroalquilo(C₁₋₃); fluoroalcoxi(C₁₋₃); halógeno; especialmente entre metilo, metoxi, ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, flúor, y cloro. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo como se utilizan para el sustituyente "R²" se encuentran enlistados en la modalidad 13) más adelante.

50 En el caso de que "R³" represente "heteroarilo", el término significa grupos heteroarilo, notablemente grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno) según lo definido con anterioridad. Los ejemplos son indolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridinilo, pirimidinilo. En una modalidad, el término especialmente se refiere a piridinilo o pirimidinilo, en particular piridinilo el cual está unido al resto de la molécula en posición 3 o pirimidinilo el cual está unido al resto de la molécula en posición 5. Los grupos heteroarilo mencionados con anterioridad como se utilizan para el sustituyente "R³" están sin sustituir o están sustituidos una, dos, tres o cuatro veces según lo definido de manera explícita (notablemente sustituidos una, dos o tres veces; especialmente sustituidos dos veces en donde, en el caso de un heteroarilo de 6 miembros, un sustituyente está unido en posición *para* con respecto al punto de unión al resto de la molécula); en donde un grupo piridinilo puede estar presente adicionalmente en forma del respectivo N-óxido. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo como se utilizan para el sustituyente "R³" se encuentran enlistados en la modalidad

16) que aparece más adelante.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

5 Los ejemplos de grupos " $-(CH_2)_n-NR^{21}R^{22}$ " como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^2 son amino, etilamino, dimetilamino, y dimetilamino-metilo, así como también 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo y morfolín-4-ilo.

10 Los ejemplos de grupos " $-CO-NR^{23}R^{24}$ " como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^2 son carbamoilo, metil-carbamoilo, dimetil-carbamoilo y dietil-carbamoilo.

Un ejemplo de un grupo " $-NR^{25}-CO-NR^{27}R^{28}$ " como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^2 es 3-etilureido.

15 Los ejemplos de grupos "hidroxi-alquilo(C_{1-4})" como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^2 son hidroximetilo, y 2-hidroxipropan-2-ilo.

20 Los ejemplos de grupos "alcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-4})" como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^2 son metoximetilo, y 2-metoxipropan-2-ilo.

Un ejemplo de un grupo "hidroxi-alcoxi(C_{2-4})" como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^2 es 2-hidroxi-etoxi.

25 Un ejemplo de un grupo "alcoxi(C_{1-3})-alcoxi(C_{2-4})" como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^2 es 2-metoxi-etoxi.

Un ejemplo de un grupo " $-CO-alcoxi(C_{1-4})$ " como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^2 es metoxi-carbonilo.

30 Los ejemplos de los sustituyentes " $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ ", en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), fluoroalquilo(C_{2-3}), hidroxi-alquilo(C_{2-4}), alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{2-4})" como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^3 , respectivamente, como se utiliza para el sustituyente R^{3a} , son metilamino, dimetilamino, (2-hidroxi-etil)-metilamino, (2-metoxi-etil)-metilamino y metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino.

35 Los ejemplos de anillos $-NR^9R^{10}$ o sistemas de anillos en los sustituyentes " $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ ", en donde R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puentado o fusionado bicíclico de 7 u 8 miembros saturado" como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^3 , respectivamente, como se utiliza para el sustituyente R^{3a} , son pirrolidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, azetidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, y piperazín-1-ilo; en donde dichos grupos están sin sustituir o sustituidos según lo definido de manera explícita. Los ejemplos particulares de dichos grupos $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ son pirrolidín-1-ilo, 2-oxo-pirrolidín-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, morfolín-4-il-metilo, 2,6-dimetil-morfolín-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 45 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo, 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazín-1-ilo, o 1-metil-piperazín-4-ilo.

50 Se entiende que en los grupos " $-NR^4-SO_2-Y-R^5$ ", en donde R^4 y R^5 junto con el nitrógeno y el grupo $-SO_2-Y-$ al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros" como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^3 , respectivamente, como se utiliza para el sustituyente R^{3a} , el fragmento de anillo formado por R^4 y R^5 es carbocíclico y no contiene heteroátomos adicionales (además del fragmento $-N-SO_2-Y-$ el cual es parte del anillo). Lo mismo es aplicable *mutatis mutandis* a los grupos " $-NR^{43}-SO_2-R^{53}$ " y " $-NR^{44}-SO_2-NR^{Y4}-R^{54}$ ". Los ejemplos de grupos " $-NR^4-SO_2-Y-R^5$ " son metilsulfonamido, N-metil-metilsulfonamido, ciclopropilosulfonamido, y 1,1-dioxo-isotiazolidín-2-ilo; así como también (N,N-dimetilsulfamoil)-amino.

60 Los ejemplos de grupos " $-CO-NR^6R^7$ " como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^3 , respectivamente, como se utiliza para el sustituyente R^{3a} , son carbamoilo, metil-carbamoilo, dimetil-carbamoilo, etil-(metil)-carbamoilo, dietil-carbamoilo, ciclopropil-carbamoilo, ciclopropil-(metil)-carbamoilo, e isopropil-(metil)-carbamoilo.

Los ejemplos de un grupo " $-SO_2-R^8$ " como se utiliza para los sustituyentes del grupo R^3 ,

respectivamente, como se utiliza para el sustituyente R^{3a} , son sulfamoilo, metilsulfonilo, *N*-metilsulfamoilo, y *N,N*-dimetilsulfamoilo.

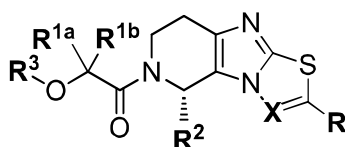
5 Siempre que la palabra "entre" se utilice para describir un rango numérico, debe entenderse que los puntos de los extremos del rango indicado son explícitamente incluidos en el rango. Por ejemplo: si se describe un rango de temperatura esta entre 40°C y 80°C, esto quiere decir que los puntos de los extremos 40 °C y 80 °C son incluidos en el rango; o si se define una variable como un número entero entre 1 y 4, esto quiere decir que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

10 A menos que se utilice con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X a X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X a X más 5% de X. En el caso particular de temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente
15 solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C hasta Y más 10°C, y preferentemente hasta un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más 5°C. Además, el término "temperatura ambiente" en el presente contexto se refiere a una temperatura de aproximadamente 25°C.

20 Otras modalidades de la invención son presentadas a continuación.

2) Un segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1), en donde la configuración absoluta del átomo de carbono que porta el sustituyente R^2 es como se representa en la Fórmula (I_E):

25



30

Fórmula (I_E).

3) Una modalidad adicional se refiere a compuestos de acuerdo con la modalidad 1) o 2) en donde R^{1a} y R^{1b} ambos representan hidrógeno.

35

4) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 3), en donde **X** representa N.

5) Una modalidad adicional se refiere a compuestos de acuerdo con la modalidad 4), en donde **R** representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo), o trifluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo, difluorometilo, o fluorometilo).

40

6) Una modalidad adicional se refiere a compuestos de acuerdo con la modalidad 4), en donde **R** representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), o **R** representa trifluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo, difluorometilo, o fluorometilo).

45

7) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 3), en donde **X** representa CH y, en una submodalidad, **R** representa especialmente hidrógeno.

50

8) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 7), en donde R^2 representa arilo (especialmente fenilo), o heteroarilo (notablemente heteroarilo de 5 o 6 miembros, en particular piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo), en donde dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir, o sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

55

60

- alquilo(C₁₋₄);
- alcoxi(C₁₋₄);
- cicloalquilo(C₃₋₆), que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno en el anillo;
- fluoroalquilo(C₁₋₃);
- 5 • fluoroalcoxi(C₁₋₃);
- halógeno;
- -(CH₂)_n-NR²¹R²², en donde
 - n representa el número entero 0 o 1; y R²¹ y R²² representan independientemente
 - 10 ➤ n representa el número entero 0; y R²¹ y R²² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes flúor (especialmente dicho anillo es 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo o morfolin-4-ilo);
- 15 • carboxi;
- -CO-NR²³R²⁴, en donde R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
- -CO-alcoxi(C₁₋₄);
- -NR²⁵-CO-R²⁶, en donde R²⁵ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y R²⁶ representa
- 20 alquilo(C₁₋₄) o un grupo -NR²⁷R²⁸ en donde R²⁷ y R²⁸ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
- hidroxialquilo(C₁₋₄);
- hidroxialcoxi(C₂₋₄);
- fenilo;
- tetrazolilo; o
- 25 • 3-metoxi-oxetan-3-ilo.

9) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 7), en donde R² representa fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros (notablemente piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo), en donde dicho fenilo o heteroarilo independientemente está sustituido una, dos o tres veces, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- alquilo(C₁₋₄);
- alcoxi(C₁₋₄);
- 35 • cicloalquilo(C₃₋₆);
- fluoroalquilo(C₁₋₃);
- fluoroalcoxi(C₁₋₃);
- halógeno;
- -(CH₂)_n-NR²¹R²², en donde
 - 40 ➤ n representa el número entero 0 o 1; y R²¹ y R²² representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); o
 - n representa el número entero 0; y R²¹ y R²² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en donde dicho anillo está
 - 45 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes flúor (especialmente dicho anillo es 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo o morfolin-4-ilo);
- carboxi;
- -CO-NR²³R²⁴, en donde R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
- -CO-alcoxi(C₁₋₄);
- 50 • hidroxialquilo(C₁₋₄); o
- fenilo.

10) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 7), en donde R² representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo, en donde dicho grupo está independientemente sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- alquilo(C₁₋₄);
- alcoxi(C₁₋₄);
- 60 • cicloalquilo(C₃₋₆);

- fluoroalquilo(C₁₋₃);
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃);
 - halógeno;
 - -NR²¹R²²; en donde R²¹ y R²² representan independientemente alquilo(C₁₋₄);
 - -CO-NR²³R²⁴, en donde R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
 - -CO-alcoxi(C₁₋₄); o
 - fenilo.
- 11) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 7), en donde R² representa fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- alquilo(C₁₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₄);
 - cicloalquilo(C₃₋₆);
 - fluoroalquilo(C₁₋₃);
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃); o
 - halógeno;
- o R² representa heteroarilo de 5 o 6 miembros (notablemente piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo; especialmente piridinilo o tiazolilo), en donde dicho heteroarilo está sustituido una o dos veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- alquilo(C₁₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₄);
 - cicloalquilo(C₃₋₆);
 - fluoroalquilo(C₁₋₃);
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃);
 - halógeno;
 - -(CH₂)_n-NR²¹R²², en donde
 - n representa el número entero 0 o 1; y R²¹ y R²² representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); o
 - n representa el número entero 0; y R²¹ y R²² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes flúor (especialmente dicho anillo es 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo o morfolin-4-ilo);
- carboxi;
 - -CO-NR²³R²⁴, en donde R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
 - -CO-alcoxi(C₁₋₄);
 - -NR²⁵-CO-R²⁶, en donde R²⁵ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y R²⁶ representa alquilo(C₁₋₄) o un grupo -NR²⁷R²⁸ en donde R²⁷ y R²⁸ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
 - hidroxialquilo(C₁₋₄);
 - fenilo;
 - tetrazolilo; o
 - 3-metoxi-oxetan-3-ilo;
- o R² representa heteroarilo de 8 a 10 miembros no sustituido (notablemente tieno[2,3-b]piridinilo o benzotiazolilo).
- 12) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 7), en donde R² representa fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo);
 - cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo);
 - fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo o difluorometilo); o
 - halógeno (especialmente cloro o flúor);
- o R² representa heteroarilo de 5 o 6 miembros (notablemente piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo; especialmente piridinilo o tiazolilo), en donde dicho heteroarilo está sustituido una o dos veces, en donde los

sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo);
- cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo);
- fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo o difluorometilo); o
- 5 • halógeno (especialmente cloro o flúor).

13) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 7), en donde

- 10 • **R**² representa 2-fluoro-4-metil-fenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,3-difluoro-4-metil-fenilo, 2,5-difluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-difluorometil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil -fenilo, 2-fluoro-4-difluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, o 4-ciclopropil-2-fluoro-fenilo;
- 15 • o **R**² representa 3-fluoro-tiofen-2-ilo, 4-hidroximetil-tiofen-2-ilo, 5-hidroximetil-tiofen-3-ilo, 4-carboxi-tiofen-2-ilo, 5-carboxi-tiofen-3-ilo, 4-(metoxi-carbonil)-tiofen-2-ilo, (1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofen-2-ilo, 4-(dimetilaminometil)-tiofen-2-ilo, 5-(dimetilaminometil)-tiofen-2-ilo, 2-(dimetilaminometil)-tiofen-4-ilo, 5-acetamido-tiofen-2-ilo, 4-(dimetil-carbamoil)-tiofen-2-ilo, 3-fluoro-5-(metil-carbamoil)-tiofen-2-ilo, 3-fluoro-5-(dimetil-carbamoil)-tiofen-2-ilo, 3-fluoro-5-(dietyl-carbamoil)-tiofen-2-ilo, 4-(2*H*-tetrazol-5-il)-tiofen-2-ilo, 3-fluoro-5-(2*H*-tetrazol-5-il)-tiofen-2-ilo, 4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-tiofen-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2-etil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 4-metil-2-trifluorometil-tiazol-5-ilo, 2-amino-5-fluoro-tiazol-4-ilo, 2-dimetilamino -tiazol-5-ilo, 4-(dimetilaminometil)-tiazol-2-ilo, 4-(carbamoil)-tiazol-2-ilo, 4-(metil-carbamoil)-tiazol-2-ilo, 4-(dimetil-carbamoil)-tiazol-2-ilo, 5-(dimetil-carbamoil)-tiazol-2-ilo, 2-(dimetil-carbamoil)-tiazol-5-ilo, 4-carboxi-tiazol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-tiazol-2-ilo, 4-(etoxi-carbonil)-tiazol-2-ilo, 2-(etoxi-carbonil)-tiazol-5-ilo, 2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-il)-tiazol-5-ilo, 2-fenil-tiazol-5-ilo, 5-(3-metoxi-oxetan-3-il)-tiazol-2-ilo, 2-(3-etilureido)-tiazol-4-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-furan-2-ilo, 5-(metil-carbamoil)-furan-2-ilo, 5-(dimetil-carbamoil)-furan-2-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3-fenil-[1,2, 4]oxadiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, 2,5-dimetil-oxazol-4-ilo, 4-(dimetil-carbamoil)-oxazol-2-ilo, 4-(etoxi-carbonil)-oxazol-2-ilo, 2-fenil -oxazol-4-ilo, 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1,4-dimetil-3-(etilamino)-1*H*-pirazol-5-ilo, 1-fenil-1*H*-pirazol-4-ilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-3-metil-piridin-2-ilo, 3-fluoro-5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-3-fluoro-piridin-2-ilo, 6-cloro-2-fluoro-piridin-3-ilo, 5-ciclopropil-3-fluoro-piridin-2-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 6-difluorometoxi-4-metil-piridin-3-ilo, 2-ciclopropil-pirimidin-5-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-pirimidin-5-ilo, benzotiazol-2-ilo, o tieno[2,3-b]piridin-2-ilo;
- 30 • o **R**² representa 4-ciano-2-fluoro-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilo, 4-metoxicarbonil-2-fluoro-fenilo, 4-metoximetil-2-fluoro-fenilo, 4-(2-hidroxi-etoxi)-2-fluoro-fenilo, 4-(2-metoxi-etoxi)-2-fluoro-fenilo, 4-[(2-metoxi-propan-2-il)-oxi]-2-fluoro-fenilo, 4-[(2-hidroxi-propan-2-il)-oxi]-2-fluoro-fenilo, o 5-(1,3-dioxolan-2-ilo)tiofen-3-ilo.

14) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 13), en donde **R**³ representa fenilo, o piridinilo, o pirimidinilo, en donde dicho fenilo o piridinilo o pirimidinilo está independientemente sustituido una, dos o tres veces (especialmente sustituido una o dos veces), en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- 50 • -NR⁴-SO₂-Y-R⁵, en donde
 - **R**⁴ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); **Y** representa un enlace directo; y **R**⁵ representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo); o
 - **R**⁴ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); **Y** representa -NR^Y- en donde **R**^Y representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); y **R**⁵ representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente **R**⁴ representa hidrógeno, **Y** representa -NH- o -N(CH₃)- y **R**⁵ representa alquilo(C₁₋₄)); o
 - **R**⁴ y **R**⁵ junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂-Y- al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, en donde **Y** representa un enlace directo o -NR^Y- en donde **R**^Y representa alquilo(C₁₋₃) (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidin-2-ilo);
- 60 • -CO-NR⁶R⁷, en donde **R**⁶ y **R**⁷ representan independientemente hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆) [especialmente uno de **R**⁶ y **R**⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo, y el otro

- de R^6 y R^7 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo o etilo), o cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo)];
- $-SO_2-R^8$ en donde R^8 representa alquilo(C_{1-5}), $-alquilen(C_{2-4})-CO-alcoxi(C_{1-3})$, o $-NR^{81}R^{82}$, en donde R^{81} y R^{82} representan independientemente hidrógeno o alquilo(C_{1-4});
 - 5 • alquilo(C_{1-4});
 - fluoroalquilo(C_{1-3});
 - cicloalquilo(C_{3-6}) opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino (especialmente ciclopropilo, o 1-dimetilamino-ciclopropilo);
 - halógeno;
 - 10 • ciano;
 - $-CO-alcoxi(C_{1-4})$;
 - heteroarilo de 5 miembros (notablemente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo);
 - $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; en donde m representa el número entero 0 o 1; y
 - 15 ➤ R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), fluoroalquilo(C_{2-3}), hidroxialquilo(C_{2-4}), o alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{2-4}); o
 - R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puenteados o fusionados bicíclicos de 7 u 8 miembros saturado; en donde independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un grupo $-NR^{11}-$ en donde R^{11} representa alquilo(C_{1-4}); y en donde dicho anillo o sistema de anillos está independiente y opcionalmente sustituido con:
 - uno o dos sustituyentes flúor; o
 - uno o dos sustituyentes metilo; o
 - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con dicho nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea) (notablemente dicho anillo es pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo, 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, o 1-metil-piperazin-4-ilo).
 - 20
 - 25
 - 30
 - 15) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 13), en donde R^3 representa fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente piridinilo o pirimidinilo), en donde dicho arilo o heteroarilo está independientemente sustituido una, dos o tres veces (especialmente sustituido una o dos veces), en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
 - $-NR^4-SO_2-Y-R^5$, en donde
 - 40 ➤ R^4 representa hidrógeno o alquilo(C_{1-3}); Y representa un enlace directo; y R^5 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo); o
 - R^4 representa hidrógeno o alquilo(C_{1-3}); Y representa $-NR^Y-$ en donde R^Y representa hidrógeno o alquilo(C_{1-3}); y R^5 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente R^4 representa hidrógeno, Y representa $-NH-$ o $-N(CH_3)-$ y R^5 representa alquilo(C_{1-4})); o
 - 45 ➤ R^4 y R^5 junto con el nitrógeno y el grupo $-SO_2-Y-$ al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, en donde Y representa un enlace directo o $-NR^Y-$ donde R^Y representa alquilo(C_{1-3}) (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidín-2-ilo);
 - $-CO-NR^6R^7$, en donde R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), o cicloalquilo(C_{3-6}) [especialmente uno de R^6 y R^7 representa hidrógeno o metilo, y el otro de R^6 y R^7 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo)];
 - $-SO_2-R^8$ en donde R^8 representa alquilo(C_{1-5}), $-alquilen(C_{2-4})-CO-alcoxi(C_{1-3})$, o $-NR^{81}R^{82}$, en donde R^{81} y R^{82} representan independientemente hidrógeno o alquilo(C_{1-4});
 - 55 • $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; en donde m representa el número entero 0 o 1; y
 - R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), fluoroalquilo(C_{2-3}), hidroxialquilo(C_{2-4}), o alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{2-4}); o
 - R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puenteados o fusionados bicíclicos de 7 u 8 miembros saturado; en donde independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un
 - 60

grupo $-NR^{11}$ en donde R^{11} representa alquilo(C_{1-4}); y en donde dicho anillo o sistema de anillos es independiente y opcionalmente sustituido con:

- uno o dos sustituyentes flúor; o
- uno o dos sustituyentes metilo; o
- 5 ▪ un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con dicho nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea) (notablemente dicho anillo es pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo, 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazín-1-ilo, o 1-metil-piperazín-4-ilo);
- alquilo(C_{1-4});
- fluoroalquilo(C_{1-3});
- 15 • cicloalquilo(C_{3-6}) opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino (especialmente ciclopropilo, o 1-dimetilamino-ciclopropilo);
- fluoroalquilo(C_{1-3});
- halógeno;
- $-CO$ -alcoxi(C_{1-4}); o
- 20 • heteroarilo de 5 miembros (notablemente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo).

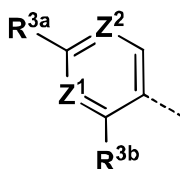
16) Una modalidad adicional se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 13), en donde

- R^3 representa naftalen-2-ilo, 2-cloro-5-metil-fenilo, 2-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-2-etil-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 2-etil-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-ciano-fenilo, 2-cloro-4-ciclopropil-fenilo, 2-cloro-4-(carbamoil)-fenilo, 2-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 2-metil-4-(sulfamoil)-fenilo, 2-cloro-4-(metilsulfonamido)-fenilo, 2-cloro-4-(ciclopropilosulfonamido)-fenilo, 2-cloro-4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-fenilo, 2-cloro-4-(morfolín-4-il)-fenilo, o 2-cloro-4-(morfolín-4-il-metil)-fenilo; o
- R^3 representa 2-cloro-6-(carbamoil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(metil-carbamoil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(dimetil-carbamoil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(dietil-carbamoil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropil-(metil)-carbamoil)-piridín-3-ilo, 6-(ciclopropil-carbamoil)-2-etil-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonamido)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(*N*-metil-metilsulfonamido)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(1,1-dioxo-isotiazolidín-2-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropilosulfonamido)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-((*N,N*-dimetilsulfamoil)amino)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-((*N,N*-dimetilsulfamoil)amino)-piridín-3-ilo, 2-etil-6-(metilsulfonamido)-piridín-3-ilo, 2-metoxi-6-(metilsulfonamido)-piridín-3-ilo, 6-(1,1-dioxo-isotiazolidín-2-il)-2-etil-piridín-3-ilo, 2-cloro-piridín-3-ilo, 2-cloro-1-oxi-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-ciano-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-ciclopropil-piridín-3-ilo, 2-cloro-5-fluoro-6-yodo-piridín-3-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-yodo-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-amino-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(metilamino)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(dimetilamino)-piridín-3-ilo, 2-metil-6-(dimetilamino)-piridín-3-ilo, 2-metil-piridín-3-ilo, 2,6-dimetil-piridín-3-ilo, 2-etil-piridín-3-ilo, 2-etil-6-metil-piridín-3-ilo, 2-etil-6-metil-1-oxi-piridín-3-ilo, 2-trifluorometil-piridín-3-ilo, 2-trifluorometil-piridín-5-ilo, 2-cloro-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-trifluorometil-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(metoxi-carbonil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(sulfamoil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(hidroxicarbamoil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(metoxicarbamoil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(cianocarbamoil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-oxazol-2-il-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(1-dimetilamino-ciclopropilo)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-3-ilo, 2-metil-6-(pirrolidín-1-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(2,5-dimetil-pirrolidín-1-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(4,4-difluoro-piperidín-1-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-4,5-difluoro-6-(morfolín-4-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-5-fluoro-6-(morfolín-4-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-4-fluoro-6-(morfolín-4-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(morfolín-4-il)-piridín-3-ilo, 2-fluoro-6-(morfolín-4-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(2-oxo-piperazín-1-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(3-metoxi-3-metil-azetidín-1-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-piridín-3-ilo, 2-cloro-6-(morfolín-4-il-metil)-piridín-3-ilo, 2-cloro-

6-((3-metoxi-3-oxopropil)sulfonil) piridin-3-ilo, 2-etil-6-difluorometil-piridin-3-ilo, 2,4-dimetil-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-etil-pirimidin-5-ilo, 4-cloro-2-(dimetilamino)-pirimidin-5-ilo, 4-cloro-2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, y 4-etil-2-(metilsulfonamido)-pirimidin-5-ilo, 5-cloro-1-metil-4-trifluorometil-1*H*-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-etil-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-5-ilo, o 3-(dimetilcarbamoil)-1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo;

- o R^3 representa isoquinolin-7-ilo;
- o R^3 representa 2-cloro-6-(ciclopropil-carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-ciclopropil-6-(ciclopropil-carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(*N,N*-dimetil-sulfamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(*N*-metil-sulfamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonil)-piridin-3-ilo, o 2-ciclopropil-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-ilo;
- o R^3 representa 1-metil-1*H*-indol-4-ilo, 7-cloro-8-metil-quinolin-4-ilo, 5,8-difluoro-quinolin-4-ilo, o 7-metoxi-2-metil-quinolin-4-ilo.

17) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 13), en donde R^3 representa un fragmento



en donde

Z^1 y Z^2 representa independientemente CH o N;
 R^{3a} representa:

- $-NR^4-SO_2-Y-R^5$, en donde
 - R^4 representa hidrógeno o alquilo(C_{1-3}); Y representa un enlace directo; y R^5 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo); o
 - R^4 representa hidrógeno o alquilo(C_{1-3}); Y representa $-NR^Y-$ en donde R^Y representa hidrógeno o alquilo(C_{1-3}); y R^5 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente R^4 representa hidrógeno, Y representa $-NH-$ o $-N(CH_3)-$ y R^5 representa alquilo(C_{1-4})); o
 - R^4 y R^5 junto con el nitrógeno y el grupo $-SO_2-Y-$ al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, en donde Y representa un enlace directo o $-NR^Y-$ en donde R^Y representa alquilo(C_{1-3}) (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidin-2-ilo);
- $-CO-NR^6R^7$, en donde R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), o cicloalquilo(C_{3-6}) [especialmente uno de R^6 y R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo, y el otro de R^6 y R^7 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo o etilo), o cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo)];
- $-SO_2-R^8$ en donde R^8 representa $-NR^{81}R^{82}$, en donde R^{81} y R^{82} representa independientemente hidrógeno o alquilo(C_{1-4});
- alquilo(C_{1-4});
- fluoroalquilo(C_{1-3});
- cicloalquilo(C_{3-6}) opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino (especialmente ciclopropilo, o 1-dimetilamino-ciclopropilo);
- halógeno;
- ciano;
- $-CO-$ alcoxi(C_{1-4});
- heteroarilo de 5 miembros (notablemente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo);
- $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; en donde m representa el número entero 0 o 1 (especialmente m representa 0); y
 - R^9 y R^{10} representa independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), fluoroalquilo(C_{2-4}),

- 3), hidroxi-alquilo(C₂₋₄), o alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₂₋₄); o
- **R**⁹ y **R**¹⁰ junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puenteados o fusionados bicíclicos de 7 u 8 miembros saturado (especialmente un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros); en donde independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un grupo **-NR**¹¹- en donde **R**¹¹ representa alquilo(C₁₋₄); y en donde dicho anillo o sistema de anillos es independiente y opcionalmente sustituido con:

- uno o dos sustituyentes flúor; o
- uno o dos sustituyentes metilo; o
- un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con dicho nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea)

(notablemente dicho anillo es pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo, 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazín-1-ilo, o 1-metil-piperazín-4-ilo); y

R^{3b} representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo o etilo); halógeno (especialmente flúor o cloro); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo); o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo) [Notablemente **R**^{3b} representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo o etilo); o halógeno (especialmente flúor o cloro)].

18) Una modalidad adicional se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 7) a 17), en donde **Z**¹ y **Z**² ambos representan CH; o **Z**¹ y **Z**² ambos representan N; o **Z**¹ representa N y **Z**² representa CH.

19) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 7) a 17), en donde **Z**¹ y **Z**² ambos representan CH.

20) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 7) a 17), en donde **Z**¹ y **Z**² ambos representan N; o **Z**¹ representa N y **Z**² representa CH.

21) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 7) a 17), en donde **Z**¹ representa N y **Z**² representa CH.

22) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 7) a 17), en donde **Z**¹ y **Z**² ambos representan N.

23) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17) a 22), en donde **R**^{3a} representa:

- **-NR**⁴¹-SO₂-**R**⁵¹, en donde **R**⁴¹ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃) (especialmente metilo); y **R**⁵¹ representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo); o
- **-NR**⁴²-SO₂-**NR**^{Y2}-**R**⁵², en donde **R**⁴² representa hidrógeno; **R**^{Y2} representa alquilo(C₁₋₃); y **R**⁵² representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente **R**^{Y2} representa metilo y **R**⁵² representa alquilo(C₁₋₄)); o
- **-NR**⁴³-SO₂-**R**⁵³, en donde **R**⁴³ y **R**⁵³ junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂- al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidín-2-ilo);
- **-NR**⁴⁴-SO₂-**NR**^{Y4}-**R**⁵⁴, en donde **R**⁴⁴ y **R**⁵⁴ junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂-**NR**^{Y4}- al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, y **R**^{Y4} representa alquilo(C₁₋₃) (especialmente dicho anillo es 5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidín-2-ilo);
- **-CO-NR**⁶**R**⁷, en donde **R**⁶ y **R**⁷ representa independientemente hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆) [especialmente uno de **R**⁶ y **R**⁷ representa hidrógeno o metilo, y el otro de **R**⁶ y **R**⁷ representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente

- ciclopropilo)];
- $-\text{SO}_2-\text{R}^8$ en donde R^8 representa $-\text{NR}^{81}\text{R}^{82}$, en donde R^{81} y R^{82} representan independientemente hidrógeno o alquilo(C_{1-4});
 - alquilo(C_{1-4});
 - 5 • fluoroalquilo(C_{1-3});
 - cicloalquilo(C_{3-6}) opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino (especialmente ciclopropilo, o 1-dimetilamino-ciclopropilo);
 - halógeno;
 - ciano;
 - 10 • $-\text{CO}-\text{alcoxi}(\text{C}_{1-4})$;
 - heteroarilo de 5 miembros (notablemente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo);
 - $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; en donde m representa el número entero 0 o 1 (especialmente m representa 0); y
 - R^9 y R^{10} representa independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), fluoroalquilo(C_{2-3}), hidroxialquilo(C_{2-4}), o alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{2-4}); o
 - R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puenteados o fusionados bicíclicos de 7 u 8 miembros saturado (especialmente un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros); en donde independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un grupo $-\text{NR}^{11}-$ en donde R^{11} representa alquilo(C_{1-4}); y en donde dicho anillo o sistema de anillos es independiente y opcionalmente sustituido con:
 - uno o dos sustituyentes flúor; o
 - uno o dos sustituyentes metilo; o
 - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con dicho nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea) (notablemente dicho anillo es pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo, 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazín-1-ilo, o 1-metil-piperazín-4-ilo); y
 - 20 R^{3b} representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo o etilo); halógeno (especialmente flúor o cloro); cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo); o fluoroalquilo(C_{1-3}) (especialmente trifluorometilo) [Notablemente R^{3b} representa alquilo (C_{1-4}) (especialmente metilo o etilo); o halógeno (especialmente flúor o cloro)].
 - 35
- 24) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17) a 22), en donde R^{3a} representa:
- $-\text{NR}^{41}-\text{SO}_2-\text{R}^{51}$, en donde R^{41} representa hidrógeno o alquilo(C_{1-3}) (especialmente metilo); y R^{51} representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo); o
 - $-\text{NR}^{42}-\text{SO}_2-\text{NR}^{Y2}-\text{R}^{52}$, en donde R^{42} representa hidrógeno; R^{Y2} representa alquilo(C_{1-3}); y R^{52} representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente R^{Y2} representa metilo y R^{52} representa alquilo(C_{1-4})); o
 - 45 • $-\text{NR}^{43}-\text{SO}_2-\text{R}^{53}$, en donde R^{43} y R^{53} junto con el nitrógeno y el grupo $-\text{SO}_2-$ al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidín-2-ilo);
 - $-\text{NR}^{44}-\text{SO}_2-\text{NR}^{Y4}-\text{R}^{54}$, en donde R^{44} y R^{54} junto con el nitrógeno y el grupo $-\text{SO}_2-\text{NR}^{Y4}-$ al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, y R^{Y4} representa alquilo(C_{1-3}) (especialmente dicho anillo es 5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidín-2-ilo);
 - 50 • $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, en donde R^6 y R^7 representa independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), o cicloalquilo(C_{3-6}) [especialmente uno de R^6 y R^7 representa hidrógeno o metilo, y el otro de R^6 y R^7 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo)];
 - 55 • $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; en donde m representa el número entero 0 o 1 (especialmente m representa 0); y
 - R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), fluoroalquilo(C_{2-3}), hidroxialquilo(C_{2-4}), o alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{2-4}); o
 - R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puenteados o fusionados bicíclicos de 7 u 8 miembros saturado (especialmente un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros); en donde
 - 60

independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un grupo $-NR^{11}$ en donde R^{11} representa alquilo(C₁₋₄); y en donde dicho anillo o sistema de anillos es independiente y opcionalmente sustituido con:

- 5 ▪ uno o dos sustituyentes flúor; o
- 5 ▪ uno o dos sustituyentes metilo; o
- 5 ▪ un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con dicho nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea)
- 10 (notablemente dicho anillo es pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo, 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, o 1-metil-piperazin-4-ilo); y
- 15 • cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino (especialmente ciclopropilo, o 1-dimetilamino-ciclopropilo);
- 15 • heteroarilo de 5 miembros (notablemente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo); y R^{3b} representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo o etilo); halógeno (especialmente flúor o cloro); o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo); [Notablemente R^{3b} representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo o etilo); o halógeno (especialmente flúor o cloro)].

20 25) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17) a 22), en donde R^{3a} representa:

- 25 • $-NR^{41}-SO_2-R^{51}$, en donde R^{41} representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃) (especialmente metilo); y R^{51} representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo); o
- 25 • $-NR^{43}-SO_2-R^{53}$, en donde R^{43} y R^{53} junto con el nitrógeno y el grupo $-SO_2-$ al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidín-2-ilo);
- 30 • $-CO-NR^6R^7$, en donde R^6 y R^7 representa independientemente hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆) [especialmente uno de R^6 y R^7 representa hidrógeno o metilo, y el otro de R^6 y R^7 representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo)]; y
- 35 • R^{3b} representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo o etilo); halógeno (especialmente flúor o cloro); o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo); [Notablemente R^{3b} representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo o etilo); o halógeno (especialmente flúor o cloro)].

26) Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 13), en donde

- 40 • R^3 representa 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)-fenilo; o
- 40 • R^3 representa 2-cloro-6-(carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(metil-carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(dimetil-carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(dietil-carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropil-(metil)-carbamoil)-piridin-3-ilo, 6-(ciclopropil-carbamoil)-2-etil-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(N-metil-metilsulfonamido)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(1,1-dioxo-isotiazolidín-2-il)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropilosulfonamido)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-((N-metilsulfamoil)amino)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-((N,N-dimetilsulfamoil)amino)-piridin-3-ilo, 2-etil-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-ilo, o 6-(1,1-dioxo-isotiazolidín-2-il)-2-etil-piridin-3-ilo.

27) La invención, por ende, se refiere a los compuestos de la fórmula (I) según lo definido en la modalidad 1), o a dichos compuestos adicionalmente limitados por las características de cualquiera de las modalidades 2) a 26), bajo consideración de sus respectivas dependencias; a sus sales farmacéuticamente aceptables; y al uso de dichos compuestos como medicamentos especialmente en el tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados por una alteración de la tasa metabólica del triptófano-serotonina. Especialmente las siguientes modalidades relacionadas con los compuestos de Fórmula (I) son así posibles y pretendidas y descritas específicamente en la presente en forma individualizada:

- 50 1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 5+3+2+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+3+2+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+3+2+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 8+5+3+2+1, 8+6+1, 8+6+2+1, 8+6+3+1, 8+6+3+2+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+3+2+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+3+1, 11+5+3+2+1, 11+6+1, 11+6+2+1, 11+6+3+1, 11+6+3+2+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+3+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+3+1, 12+5+3+2+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+3+1, 12+6+3+2+1, 13+1,

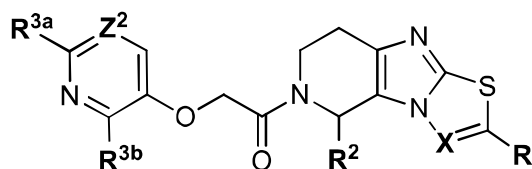
ES 2 663 124 T3

5 13+2+1, 13+3+1, 13+3+2+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1, 13+5+3+2+1, 13+6+1, 13+6+2+1, 13+6+3+1, 13+6+3+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+3+2+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+5+3+1, 16+5+3+2+1, 16+6+1, 16+6+2+1, 16+6+3+1, 16+6+3+2+1, 16+13+1, 16+13+2+1, 16+13+3+1, 16+13+3+2+1, 16+13+5+1, 16+13+5+2+1, 16+13+5+3+1, 16+13+5+3+2+1, 16+13+6+1, 16+13+6+2+1, 16+13+6+3+1, 16+13+6+3+2+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1, 17+3+2+1, 17+5+1, 17+5+2+1, 17+5+3+1, 17+5+3+2+1, 17+6+1, 17+6+2+1, 17+6+3+1, 17+6+3+2+1, 17+8+1, 17+8+2+1, 17+8+3+1, 17+8+3+2+1, 17+8+5+1, 17+8+5+2+1, 17+8+5+3+1, 17+8+5+3+2+1, 17+8+6+1, 17+8+6+2+1, 17+8+6+3+1, 17+8+6+3+2+1, 17+11+1, 17+11+2+1, 17+11+3+1, 17+11+3+2+1, 17+11+5+1, 17+11+5+2+1, 17+11+5+3+1, 17+11+5+3+2+1, 17+11+6+1, 17+11+6+2+1, 17+11+6+3+1, 17+11+6+3+2+1, 17+12+1, 17+12+2+1, 17+12+3+1, 17+12+3+2+1, 17+12+5+1, 17+12+5+2+1, 17+12+5+3+1, 17+12+5+3+2+1, 17+12+6+1, 17+12+6+2+1, 17+12+6+3+1, 17+12+6+3+2+1, 18+17+1, 18+17+2+1, 18+17+3+1, 18+17+3+2+1, 18+17+5+1, 18+17+5+2+1, 18+17+5+3+1, 18+17+5+3+2+1, 18+17+6+1, 18+17+6+2+1, 18+17+6+3+1, 18+17+6+3+2+1, 18+17+8+1, 18+17+8+2+1, 18+17+8+3+1, 18+17+8+3+2+1, 18+17+8+5+1, 18+17+8+5+2+1, 18+17+8+5+3+1, 18+17+8+5+3+2+1, 18+17+8+6+1, 18+17+8+6+2+1, 18+17+8+6+3+1, 18+17+8+6+3+2+1, 18+17+11+1, 18+17+11+2+1, 18+17+11+3+1, 18+17+11+3+2+1, 18+17+11+5+1, 18+17+11+5+2+1, 18+17+11+5+3+1, 18+17+11+5+3+2+1, 18+17+11+6+1, 18+17+11+6+2+1, 18+17+11+6+3+1, 18+17+11+6+3+2+1, 18+17+12+1, 18+17+12+2+1, 18+17+12+3+1, 18+17+12+3+2+1, 18+17+12+5+1, 18+17+12+5+2+1, 18+17+12+5+3+1, 18+17+12+5+3+2+1, 18+17+12+6+1, 18+17+12+6+2+1, 18+17+12+6+3+1, 18+17+12+6+3+2+1, 21+17+1, 21+17+2+1, 21+17+3+1, 21+17+3+2+1, 21+17+5+1, 21+17+5+2+1, 21+17+5+3+1, 21+17+5+3+2+1, 21+17+6+1, 21+17+6+2+1, 21+17+6+3+1, 21+17+6+3+2+1, 21+17+8+1, 21+17+8+2+1, 21+17+8+3+1, 21+17+8+3+2+1, 21+17+8+5+1, 21+17+8+5+2+1, 21+17+8+5+3+1, 21+17+8+5+3+2+1, 21+17+8+6+1, 21+17+8+6+2+1, 21+17+8+6+3+1, 21+17+8+6+3+2+1, 21+17+11+1, 21+17+11+2+1, 21+17+11+3+1, 21+17+11+3+2+1, 21+17+11+5+1, 21+17+11+5+2+1, 21+17+11+5+3+1, 21+17+11+5+3+2+1, 21+17+11+6+1, 21+17+11+6+2+1, 21+17+11+6+3+1, 21+17+11+6+3+2+1, 21+17+12+1, 21+17+12+2+1, 21+17+12+3+1, 21+17+12+3+2+1, 21+17+12+5+1, 21+17+12+5+2+1, 21+17+12+5+3+1, 21+17+12+5+3+2+1, 21+17+12+6+1, 21+17+12+6+2+1, 21+17+12+6+3+1, 21+17+12+6+3+2+1, 24+17+1, 24+17+2+1, 24+17+3+1, 24+17+3+2+1, 24+17+5+1, 24+17+5+2+1, 24+17+5+3+1, 24+17+5+3+2+1, 24+17+6+1, 24+17+6+2+1, 24+17+6+3+1, 24+17+6+3+2+1, 24+17+8+1, 24+17+8+2+1, 24+17+8+3+1, 24+17+8+3+2+1, 24+17+8+5+1, 24+17+8+5+2+1, 24+17+8+5+3+1, 24+17+8+5+3+2+1, 24+17+8+6+1, 24+17+8+6+2+1, 24+17+8+6+3+1, 24+17+8+6+3+2+1, 24+17+11+1, 24+17+11+2+1, 24+17+11+3+1, 24+17+11+3+2+1, 24+17+11+5+1, 24+17+11+5+2+1, 24+17+11+5+3+1, 24+17+11+5+3+2+1, 24+17+11+6+1, 24+17+11+6+2+1, 24+17+11+6+3+1, 24+17+11+6+3+2+1, 24+17+12+1, 24+17+12+2+1, 24+17+12+3+1, 24+17+12+3+2+1, 24+17+12+5+1, 24+17+12+5+2+1, 24+17+12+5+3+1, 24+17+12+5+3+2+1, 24+17+12+6+1, 24+17+12+6+2+1, 24+17+12+6+3+1, 24+17+12+6+3+2+1, 24+18+17+1, 24+18+17+2+1, 24+18+17+3+1, 24+18+17+3+2+1, 24+18+17+5+1, 24+18+17+5+2+1, 24+18+17+5+3+1, 24+18+17+5+3+2+1, 24+18+17+6+1, 24+18+17+6+2+1, 24+18+17+6+3+1, 24+18+17+6+3+2+1, 24+18+17+8+1, 24+18+17+8+2+1, 24+18+17+8+3+1, 24+18+17+8+3+2+1, 24+18+17+8+5+1, 24+18+17+8+5+2+1, 24+18+17+8+5+3+1, 24+18+17+8+5+3+2+1, 24+18+17+8+6+1, 24+18+17+8+6+2+1, 24+18+17+8+6+3+1, 24+18+17+8+6+3+2+1, 24+18+17+11+1, 24+18+17+11+2+1, 24+18+17+11+3+1, 24+18+17+11+3+2+1, 24+18+17+11+5+1, 24+18+17+11+5+2+1, 24+18+17+11+5+3+1, 24+18+17+11+5+3+2+1, 24+18+17+11+6+1, 24+18+17+11+6+2+1, 24+18+17+11+6+3+1, 24+18+17+11+6+3+2+1, 24+18+17+12+1, 24+18+17+12+2+1, 24+18+17+12+3+1, 24+18+17+12+3+2+1, 24+18+17+12+5+1, 24+18+17+12+5+2+1, 24+18+17+12+5+3+1, 24+18+17+12+5+3+2+1, 24+18+17+12+6+1, 24+18+17+12+6+2+1, 24+18+17+12+6+3+1, 24+18+17+12+6+3+2+1, 24+22, 25+17+1, 25+17+2+1, 25+17+3+1,

- 5 25+17+3+2+1, 25+17+5+1, 25+17+5+2+1, 25+17+5+3+1, 25+17+5+3+2+1, 25+17+6+1, 25+17+6+2+1, 25+17+6+3+1, 25+17+6+3+2+1, 25+17+8+1, 25+17+8+2+1, 25+17+8+3+1, 25+17+8+3+2+1, 25+17+8+5+1, 25+17+8+5+2+1, 25+17+8+5+3+1, 25+17+8+5+3+2+1, 25+17+8+6+1, 25+17+8+6+2+1, 25+17+8+6+3+1, 25+17+8+6+3+2+1, 25+17+11+1, 25+17+11+2+1, 25+17+11+3+1, 25+17+11+3+2+1, 25+17+11+5+1, 25+17+11+5+2+1, 25+17+11+5+3+1, 25+17+11+5+3+2+1, 25+17+11+6+1, 25+17+11+6+2+1, 25+17+11+6+3+1, 25+17+11+6+3+2+1, 25+17+12+1, 25+17+12+2+1, 25+17+12+3+1, 25+17+12+3+2+1, 25+17+12+5+1, 25+17+12+5+2+1, 25+17+12+5+3+1, 25+17+12+5+3+2+1, 25+17+12+6+1, 25+17+12+6+2+1, 25+17+12+6+3+1, 25+17+12+6+3+2+1, 25+18+17+1, 25+18+17+2+1, 25+18+17+3+1, 25+18+17+3+2+1, 25+18+17+5+1, 25+18+17+5+2+1, 25+18+17+5+3+1, 25+18+17+5+3+2+1, 25+18+17+6+1, 25+18+17+6+2+1, 25+18+17+6+3+1, 25+18+17+6+3+2+1, 25+18+17+8+1, 25+18+17+8+2+1, 25+18+17+8+3+1, 25+18+17+8+3+2+1, 25+18+17+8+5+1, 25+18+17+8+5+2+1, 25+18+17+8+5+3+1, 25+18+17+8+5+3+2+1, 25+18+17+8+6+1, 25+18+17+8+6+2+1, 25+18+17+8+6+3+1, 25+18+17+8+6+3+2+1, 25+18+17+11+1, 25+18+17+11+2+1, 25+18+17+11+3+1, 25+18+17+11+3+2+1, 25+18+17+11+5+1, 25+18+17+11+5+2+1, 25+18+17+11+5+3+1, 25+18+17+11+5+3+2+1, 25+18+17+11+6+1, 25+18+17+11+6+2+1, 25+18+17+11+6+3+1, 25+18+17+11+6+3+2+1, 25+18+17+12+1, 25+18+17+12+2+1, 25+18+17+12+3+1, 25+18+17+12+3+2+1, 25+18+17+12+5+1, 25+18+17+12+5+2+1, 25+18+17+12+5+3+1, 25+18+17+12+5+3+2+1, 25+18+17+12+6+1, 25+18+17+12+6+2+1, 25+18+17+12+6+3+1, 25+18+17+12+6+3+2+1, 25+21+17+1, 25+21+17+2+1, 25+21+17+3+1, 25+21+17+3+2+1, 25+21+17+5+1, 25+21+17+5+2+1, 25+21+17+5+3+1, 25+21+17+5+3+2+1, 25+21+17+6+1, 25+21+17+6+2+1, 25+21+17+6+3+1, 25+21+17+6+3+2+1, 25+21+17+8+1, 25+21+17+8+2+1, 25+21+17+8+3+1, 25+21+17+8+3+2+1, 25+21+17+8+5+1, 25+21+17+8+5+2+1, 25+21+17+8+5+3+1, 25+21+17+8+5+3+2+1, 25+21+17+8+6+1, 25+21+17+8+6+2+1, 25+21+17+8+6+3+1, 25+21+17+8+6+3+2+1, 25+21+17+11+1, 25+21+17+11+2+1, 25+21+17+11+3+1, 25+21+17+11+3+2+1, 25+21+17+11+5+1, 25+21+17+11+5+2+1, 25+21+17+11+5+3+1, 25+21+17+11+5+3+2+1, 25+21+17+11+6+1, 25+21+17+11+6+2+1, 25+21+17+11+6+3+1, 25+21+17+11+6+3+2+1, 25+21+17+12+1, 25+21+17+12+2+1, 25+21+17+12+3+1, 25+21+17+12+3+2+1, 25+21+17+12+5+1, 25+21+17+12+5+2+1, 25+21+17+12+5+3+1, 25+21+17+12+5+3+2+1, 25+21+17+12+6+1, 25+21+17+12+6+2+1, 25+21+17+12+6+3+1, 25+21+17+12+6+3+2+1, 26+5+1, 26+5+2+1, 26+5+3+1, 26+5+3+2+1, 26+6+1, 26+6+2+1, 26+6+3+1, 26+6+3+2+1, 26+13+1, 26+13+2+1, 26+13+3+1, 26+13+3+2+1, 26+13+5+1, 26+13+5+2+1, 26+13+5+3+1, 26+13+5+3+2+1, 26+13+6+1, 26+13+6+2+1, 26+13+6+3+1, 26+13+6+3+2+1.

En la lista antes expuesta, los números se refieren a las modalidades de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en la presente mientras que “+” indica la dependencia de otra modalidad. Las diferentes modalidades individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “26+13+1” por ejemplo se refiere a la modalidad 26) que depende de la modalidad 13), que depende de la modalidad 1), es decir, la modalidad “26+13+1” corresponde a los compuestos de la modalidad 1) adicionalmente limitados por las características de las modalidades 13) y 26).

28) En un tercer aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1), los cuales son también los compuestos de Fórmula (II):



Fórmula (II)

en donde

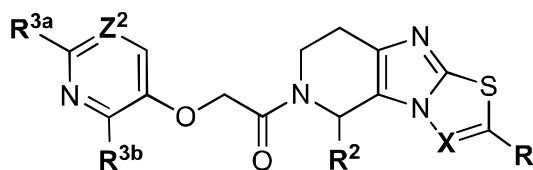
X representa CH o N;
 R representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo), o trifluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo, difluorometilo, o fluorometilo);

- Z²** representa N o CH;
R² representa fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- alquilo(C₁₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₄);
 - cicloalquilo(C₃₋₆);
 - fluoroalquilo(C₁₋₃);
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃);
 - halógeno;
 - hidroxialquilo(C₁₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₁₋₄);
 - hidroxialcoxi(C₂₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₄);
 - -CO-alcoxi(C₁₋₄); o
 - ciano;
- o **R²** representa heteroarilo de 5 o 6 miembros (notablemente piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo; especialmente piridinil o tiazolilo), en donde dicho heteroarilo está sustituido una o dos veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- alquilo(C₁₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₄);
 - cicloalquilo(C₃₋₆), que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno en el anillo;
 - fluoroalquilo(C₁₋₃);
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃);
 - halógeno;
 - -(CH₂)_n-NR²¹R²², en donde
 - **n** representa el número entero 0 o 1; y **R²¹** y **R²²** representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); o
 - **n** representa el número entero 0; y **R²¹** y **R²²** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes flúor (especialmente dicho anillo es 3,3-difluoro-azetidín-1-il o morfolin-4-ilo);
 - carboxi;
 - -CO-NR²³R²⁴, en donde **R²³** y **R²⁴** representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
 - -CO-alcoxi(C₁₋₄);
 - -NR²⁵-CO-R²⁶, en donde **R²⁵** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y **R²⁶** representa alquilo(C₁₋₄) o un grupo -NR²⁷R²⁸ en donde **R²⁷** y **R²⁸** representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
 - hidroxialquilo(C₁₋₄);
 - fenilo;
 - tetrazolilo; o
 - 3-metoxi-oxetan-3-ilo;
- o **R²** representa heteroarilo de 8 a 10 miembros no sustituido (notablemente tieno[2,3-b]piridinilo o benzotiazolilo);
- R^{3a}** representa:
- -NR⁴¹-SO₂-R⁵¹, en donde **R⁴¹** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃) (especialmente metilo); y **R⁵¹** representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo); o
 - -NR⁴²-SO₂-NR^{Y2}-R⁵², en donde **R⁴²** representa hidrógeno; **R^{Y2}** representa alquilo(C₁₋₃); y **R⁵²** representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente **R^{Y2}** representa metilo y **R⁵²** representa alquilo(C₁₋₄)); o
 - -NR⁴³-SO₂-R⁵³, en donde **R⁴³** y **R⁵³** junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂- al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidín-2-ilo);
 - -NR⁴⁴-SO₂-NR^{Y4}-R⁵⁴, en donde **R⁴⁴** y **R⁵⁴** junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂-NR^{Y4}- al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, y **R^{Y4}** representa alquilo(C₁₋₃) (especialmente dicho anillo es 5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidín-2-ilo);
 - -CO-NR⁶R⁷, en donde **R⁶** y **R⁷** representan independientemente hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆) [especialmente uno de **R⁶** y **R⁷** representa hidrógeno o metilo, y el otro de

- R^6 y R^7 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo), o cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo)];
- $-SO_2-R^8$ en donde R^8 representa alquilo(C_{1-5}), o $-NR^{81}R^{82}$, en donde R^{81} y R^{82} representan independientemente hidrógeno o alquilo(C_{1-4});
 - 5 • $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; en donde m representa el número entero 0 o 1 (especialmente m representa 0); y
 - R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), fluoroalquilo(C_{2-3}), hidroxialquilo(C_{2-4}), o alcoxi(C_{1-4})–alquilo(C_{2-4}); o
 - R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puenteados o fusionados bicíclicos de 7 u 8 miembros saturado (especialmente un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros); en donde independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un grupo $-NR^{11}-$ en donde R^{11} representa alquilo(C_{1-4}); y en donde dicho anillo o sistema de anillos está independiente y opcionalmente sustituido con:
 - 15 ▪ uno o dos sustituyentes flúor; o
 - uno o dos sustituyentes metilo; o
 - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con dicho nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea) (notablemente dicho anillo es pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo, 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, o 1-metil-piperazin-4-ilo); y
 - 20 • cicloalquilo(C_{3-6}) opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino (especialmente ciclopropilo, o 1-dimetilamino-ciclopropilo);
 - heteroarilo de 5 miembros (notablemente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo); y R^{3b} representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo o etilo); halógeno (especialmente flúor o cloro); o cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente ciclopropilo); [Notablemente R^{3b} representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo o etilo); o halógeno (especialmente flúor o cloro)]; En donde las características descritas en las modalidades 2), 5) a 7), 12), 13), 21), 22), 25), y 26) anteriores tienen el propósito de ser aplicables *mutatis mutandis* también a los compuestos de Fórmula (II) de acuerdo con la modalidad 28); en donde especialmente las siguientes modalidades son así posibles y pretendidas y descritas específicamente en la presente en forma individualizada:
 - 35 28, 2+28, 5+2+28, 5+28, 6+2+28, 6+28, 12+2+28, 12+5+2+28, 12+5+28, 12+6+2+28, 12+6+28, 12+28, 13+2+28, 13+5+2+28, 13+5+28, 13+6+2+28, 13+6+28, 13+28, 21+2+28, 21+5+2+28, 21+5+28, 21+6+2+28, 21+6+28, 21+28, 25+2+28, 25+5+2+28, 25+5+28, 25+6+2+28, 25+6+28, 25+21+2+28, 25+21+5+2+28, 25+21+5+28, 25+21+6+2+28, 25+21+6+28, 25+28, 26+2+28, 26+5+2+28, 26+5+28, 26+6+2+28, 26+6+28, 26+21+2+28, 26+21+5+2+28, 26+21+5+28, 26+21+6+2+28, 26+21+6+28, 26+21+28, 26+28.

En la lista que antecede, los números se refieren a las modalidades de acuerdo con su numeración proporcionada en lo que antecede mientras que “+” indica la dependencia de otra modalidad. Las diferentes modalidades individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “13+5+28” por ejemplo se refiere a la modalidad 28) que depende de la modalidad 13), que depende de la modalidad 5), es decir la modalidad “13+5+28” corresponde a los compuestos de la modalidad 1) los cuales son también compuestos de Fórmula (II) de acuerdo con la modalidad 28), limitados adicionalmente por las características de las modalidades 5) y 13).

29) En un cuarto aspecto, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1), los cuales son también compuestos de Fórmula (III):



Fórmula (III)

en donde

- X** representa CH o N;
R representa hidrógeno, metilo, ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, o fluorometilo;
Z² representa N o CH;
R² representa fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- metilo;
 - metoxi;
 - ciclopropilo;
 - trifluorometilo;
 - difluorometilo;
 - difluorometoxi;
 - trifluorometoxi;
 - halógeno;
 - hidroximetilo;
 - 2-hidroxipropan-2-ilo;
 - metoximetilo;
 - 2-metoxipropan-2-ilo;
 - 2-hidroxi-etoxi;
 - 2-metoxi-etoxi;
 - metoxi-carbonilo; o
 - ciano;
- o **R²** representa heteroarilo de 5 o 6 miembros (notablemente piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, o oxadiazolilo; especialmente piridinilo o tiazolilo), en donde dicho heteroarilo está sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- alquilo(C₁₋₃);
 - hidroximetilo;
 - ciclopropilo;
 - trifluorometilo;
 - difluorometoxi;
 - halógeno;
 - -(CH₂)_n-NR²¹R²², en donde
- **n** representa el número entero 0 o 1; y **R²¹** y **R²²** representan independientemente hidrógeno, metilo, o etilo; o
 - **n** representa el número entero 0; y **R²¹** y **R²²** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo 3,3-difluoro-azetidín-1-il o morfolin-4-ilo;
- -CO-alquilo(C₁₋₃);
 - -CO-NR²³R²⁴, en donde **R²³** y **R²⁴** representan independientemente hidrógeno, metilo o etilo;
 - -NR²⁵-CO-NR²⁶R²⁷, en donde uno de **R²⁶** y **R²⁷** representa metilo, y el resto de **R²⁵**, **R²⁶** y **R²⁷** representan hidrógeno;
 - carboxi;
 - 2H-tetrazol-5-ilo; o
 - fenilo;
- o **R²** representa benzotiazol-2-ilo, o tieno[2,3-b]piridin-2-ilo;
- R^{3a}** representa:
- -NR⁴¹-SO₂-R⁵¹, en donde **R⁴¹** representa hidrógeno o metilo; y **R⁵¹** representa metilo o ciclopropilo; o
 - -NR⁴²-SO₂-NR^{Y2}-R⁵², en donde **R⁴²** representa hidrógeno; **R^{Y2}** representa alquilo(C₁₋₃); y **R⁵²** representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente **R^{Y2}** representa metilo, y **R⁵²** representa metilo); o
 - -NR⁴³-SO₂-R⁵³, en donde **R⁴³** y **R⁵³** junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂- al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros (especialmente dicho anillo es 1,1-dioxidoisotiazolidín-2-ilo);
 - -NR⁴⁴-SO₂-NR^{Y4}-R⁵⁴, en donde **R⁴⁴** y **R⁵⁴** junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂-NR^{Y4}- al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, y **R^{Y4}** representa alquilo(C₁₋₃) (especialmente dicho anillo es 5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidín-2-ilo);
 - -CO-NR⁶R⁷, en donde **R⁶** y **R⁷** representan independientemente hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente uno de **R⁶** y **R⁷** representa hidrógeno o metilo, y el otro de **R⁶** y **R⁷** representa metilo o ciclopropilo);

- $-\text{SO}_2-\text{R}^8$ en donde R^8 representa metilo, o $-\text{NR}^{81}\text{R}^{82}$, en donde R^{81} y R^{82} representan independientemente hidrógeno o metilo;
- $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; en donde
- R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puenteados o fusionados bicíclicos de 7 u 8 miembros saturado (especialmente un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros); en donde independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un grupo $-\text{NR}^{11}$ en donde R^{11} representa alquilo(C_{1-3}); y en donde dicho anillo o sistema de anillos es independiente y opcionalmente sustituido con:
 - uno o dos sustituyentes flúor; o
 - uno o dos sustituyentes metilo; o
 - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con dicho nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso de que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea) (notablemente dicho anillo es pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo, 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo, 4,4-difluoro-piperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, o 1-metil-piperazin-4-ilo);
- ciclopropilo opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino;
- heteroarilo de 5 miembros (notablemente oxazolilo, especialmente oxazol-2-ilo); y R^{3b} representa alquilo(C_{1-3}) (especialmente metilo o etilo); halógeno (especialmente flúor o cloro); o ciclopropilo; [Notablemente R^{3b} representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente metilo o etilo); o halógeno (especialmente flúor o cloro)]; en donde las características descritas en las modalidades 2), 5) a 7), 13), 21), y 26) anteriormente se pretende que sean aplicables *mutatis mutandis* también a los compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la modalidad 29); en donde especialmente las siguientes modalidades son por ende posibles y se pretende y se describen específicamente en la presente en forma individualizada:

29, 2+29, 5+2+29, 5+29, 6+2+29, 6+29, 13+2+29, 13+5+2+29, 13+5+29, 13+6+2+29, 13+6+29, 13+29, 21+2+29, 21+5+2+29, 21+5+29, 21+6+2+29, 21+6+29, 21+29, 26+2+29, 26+5+2+29, 26+5+29, 26+6+2+29, 26+6+29, 26+21+2+29, 26+21+5+2+29, 26+21+5+29, 26+21+6+2+29, 26+21+6+29, 26+21+29, 26+29.

En la lista de arriba, los números se refieren a las modalidades de acuerdo con su numeración proporcionada en lo que antecede mientras que “+” indica la dependencia de otra modalidad. Las diferentes modalidades individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “13+5+29” por ejemplo se refiere a la modalidad 29) que depende de la modalidad 13), que depende de la modalidad 5), es decir la modalidad “13+5+29” corresponde a los compuestos de la modalidad 1) los cuales son también compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la modalidad 29), limitados adicionalmente por las características de las modalidades 5) y 13).

- 30) Los ejemplos de los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1) son seleccionados del grupo que consiste en:
- 45 1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(naftalen-2-iloxi)etanona;
 - 1-(5-(2-ciclopropilopirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-ilo)oxi) etanona;
 - 50 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(5-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 - 1-(5-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-ilo)oxi)etanona;
 - 55 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(5-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
 - 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 - 2-((2-etilpiridin-3-ilo)oxi)-1-(2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 - 60 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 - 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(2-metil-5-(2-feniloxazol-4-il)-7,8-dihidro-

- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-etilpiridin-3-ilo)oxi)-1-(2-metil-5-(2-feniloxazol-4-il)-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 N-(5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 5 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiofen-2-ilo) acetamida;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-ilo)-2-metil-
 7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-
 10 fluoropiridin-2-ilo)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-
 6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-cloro-4,5-difluoro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-
 2-ilo)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-cloro-4-fluoro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-
 15 il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-ilo)-2-metil-7,8-dihidro
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin -
 2-ilo)metansulfonamida;
 1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-ilo)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 20 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-
 ilo)oxi)etanona;
 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-ilo)-2-
 metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-ilo)-2-metil-7,8-dihidro-
 25 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinonitrilo;
 1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-ilo)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-fluoro-6-morfolinopiridin-3-
 ilo)oxi)etanona;
 2-((2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-ilo)-2-
 30 metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-ilo)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H) -ilo)etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-ilo)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
 35 dimetilpicolinamida;
 2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-
 il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-
 il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-
 40 metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 1-(5-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-
 ilo)oxi)etanona;
 1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 45 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin
 ilo)oxi)etanona;
 4-(2-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-3-metilbencensulfonamida;
 1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 50 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metilamino)piridin-3-
 ilo)oxi)etanona;
 1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin
 ilo)oxi)etanona;
 55 6-cloro-5-(2-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
 3-cloro-4-(2-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
 1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 60 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi) etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-ilo)-2-metil-
 7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;

2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-4-carboxamida;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-ilo) tiofen-2-il)-2-
 5 metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)ilo) etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-ilo)tiofen-2-il)-2-
 metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 10 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiofen-3-carboxilato de metilo;
 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)-tiazol-5-il)-2-metil-7,8-
 dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 15 2-((2-Cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-
 7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-Cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-
 7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-Cloro-5-fluoropiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
 20 2-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
 N-(6-Cloro-5-(2-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tia-
 diazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin -2-ilo)metan-
 sulfonamida;
 2-((2-Cloropiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8 -
 25 dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-Cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)-tiazol-
 5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 6-Cloro-5-(2-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tia -
 30 diazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 35 2-((4-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 1-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo;
 1-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 40 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetil-1H-pirazol-3-
 carboxamida;
 (R)-6-cloro-N,N-dietil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 (R)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il) -2-metil-7,8-
 45 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 4-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-3-metilbencensulfonamida;
 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
 50 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-ilo)
 metansulfonamida;
 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 55 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 2-(4-(aminometil)-2-clorofenoxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-ilo)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-
 metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 60 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-ilo)
 ciclopropansulfonamida;

- 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
carboxamida;
- 5 6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) -N-metilpicolinamida;
(R)-6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8 -dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
dimetilpicolinamida a);
- 10 5-(6-(2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N -dimetiltiofen-2-
carboxamida;
- 5-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
carboxamida;
- 15 5-(6-(2-((2-cloro-6-cianopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro -
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
carboxamida;
- 20 5-(6-(2-((2-cloropiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida;
5-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-ilo)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il) -4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-
2-carboxamida;
- 25 6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) -N,N-
dimetilpicolinamida;
- 5-(6-(2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida;
- 30 5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
carboxamida;
- 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida;
- 35 5-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida;
- 5-(6-(2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)oxi) acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metil tiofen-2-carboxamida;
- 40 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) -N,N-
dimetilpicolinamida;
- 5-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-ilo)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il) -4-fluoro-N-metiltiofen-2-
carboxamida;
- 45 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- 5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida;
- 5-(6-(2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida;
- 50 5-(6-(2-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida;
- 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)furan-2-carboxilato de metilo;
- 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-4-carboxilato de etilo;
- 55 2-(6-(2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-4-carboxilato de etilo;
- 2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-4-carboxilato de etilo;
- 60 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-5-carboxilato de metilo;
- 2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-5-carboxilato de metilo;

- 2-(6-(2-((2-cloro-6-(ciclopropansulfonamido)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-5-carboxilato de metilo;
- 5 2-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-ilo)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-5-carboxilato de metilo;
- 10 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)oxazol-4-carboxilato de etilo;
- 15 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
- 20 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
- 25 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-2-carboxilato de etilo;
- 30 5-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-2-carboxilato de etilo;
- 35 5-(6-(2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiazol-2-carboxilato de etilo;
- 40 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
- 45 N-(3-cloro-4-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)metansulfonamida;
- 50 (R)-2-((2-cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-ilo)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
- 55 (R)-2-((2-cloro-6-(1-(dimetilamino)ciclopropilo)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
- 60 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-ilo)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
- 65 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
- 70 (R)-N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N-metilmetansulfonamida;
- 75 (R)-N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-ilo)metansulfonamida;
- 80 (R)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidín-2-ilo)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
- 85 (R)-2-((2-cloro-4-etilpirimidín-5-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
- 90 (R)-N-(4-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)pirimidín-2-ilo)metansulfonamida;
- 95 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
- 100 (R)-N-(5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-metoxipiridin-2-ilo)metansulfonamida;
- 105 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
- 110 3-cloro-4-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 115 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
- 120 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
- 125 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;

N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 ilo)metansulfonamida;
 5 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 ilo)ciclopropansulfonamida;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
 10 3-cloro-4-(2-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
 15 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ilo)oxi)-1-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
 (R)-6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 1-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)etanona;
 20 1-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín -1-ilo)piridin-
 3-ilo)oxi)etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 25 6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 30 ilo)metansulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)
 metansulfonamida;
 35 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida;
 5-(6-(2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida;
 5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida;
 40 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil -7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo) etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 45 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-l) metansulfonamida;
 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(5-((dimetilamino)-metil) tiofen-2-il)-2-
 50 metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-etanona;
 2-(6-(2-((2-Cloro-6-(metilcarbamoil)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetra-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N -dimetiltiazol-5-carboxamida;
 2-(6-(2-((2-Cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-ilo)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
 tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il) -N,N-dimetiltiazol-5-
 55 carboxamida;
 2-(6-(2-((2-Cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida;
 2-(6-(2-((2-Cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida;
 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 60 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida;
 ácido 4-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8 -tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)tiofen-2-carboxílico;

- N-(6-cloro-5-(2-(2-metil-5-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-ilo) metansulfonamida;
- 6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ilo)oxi)-1-(2-metil-5-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-ilo)etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-ilo)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-ilo)oxi)etanona;
- 3-((6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-ilo) sulfonil)propanoato de metilo;
- 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-sulfonamida;
- 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-((2-hidroxi)etil)-(metil)amino)piridin-3-ilo)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-((2-metoxi)etil)-(metil)amino)piridin-3-ilo)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(2,5-dimetilpirrolidin-1-ilo)piridin-3-ilo)oxi)etanona;
- N-(6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-ciclopropansulfonamida;
- 1-(6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-ilo)pirrolidin-2-ona;
- 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-3-ilo)oxi)etanona;
- 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-ilo)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-((3S,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-ilo)piridin-3-ilo)oxi)etanona;
- 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
- 2-((6-amino-2-cloropiridin-3-ilo)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-etanona;
- 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-(ciano-metil)picolinamida;
- 3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-hidroxi-picolinamida;
- 3-Cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzamida;
- 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metilamino)piridin-3-ilo)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-ciclopropilopiridin-3-ilo)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)fenoxi)etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)etanona;
- N-(3-Cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)ciclo-propansulfonamida;
- 5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-1-etil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo;
- 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 2-((6-(2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-

fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenoxi)-etanona;
 5 1-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) piperazin-2-ona;
 2-((4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 10 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) piridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metil(2,2-trifluoroetil) amino)piridin-3-il)oxi)etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
 15 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi) etanona;
 2-((4-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 20 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metoxipicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 25 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(1-(dimetilamino)ciclopropilo) piridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)etanona;
 30 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropil metilpicolinamida;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi) etanona;
 35 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N-metilmetsulfonamida;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) piridin-3-il)oxi)etanona;
 40 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N',N'-dimetil-sulfamida;
 45 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il) metansulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N'-metil-sulfamida;
 50 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(difluorometil)-2-etilpiridin-3-il)oxi) etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi) etanona;
 55 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinato de metilo;
 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
 6-Cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)furan-2-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 60 5-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilfuran-2-carboxamida;
 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-

- 5 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo;
6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(5-(metilcarbamoil)furan-2-il)-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
5-(6-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
- 10 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metilfuran-2-carboxamida;
2-(6-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiloxazol-4-carboxamida;
2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida;
2-(6-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
- 15 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-(hidroximetil)-tiofen-3-il)-2-metil-7,8-
dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
ácido 5-(6-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
- 20 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxílico;
1-(4-(6-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-il)-3-etilurea;
2-(6-(2-(2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
- 25 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxamida;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)tiazol-5-il)-2-
metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-etanona;
2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-7,8-
dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-7,8-
- 30 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-metoxioxetan-3-il) tiofen-2-il)-2-
metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-(etilamino)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-
2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 35 1-(5-(2-amino-5-fluorotiazol-4-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]-
imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-
dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
metansulfonamida;
- 40 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
(S)-N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
metansulfonamida);
6-cloro-5-(2-(5-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-
- 45 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
dimetilpicolinamida;
6-cloro-5-(2-(5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
dimetilpicolinamida;
- 50 6-cloro-5-(2-(5-(2,5-difluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
6-cloro-5-(2-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 55 6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(2-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2,4-difluorofenoxi)etanona;
1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)etanona;
- 60 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
4-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo

- [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)bencensulfonamida;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-(trifluorometil)piridin-3-il) oxi)etanona;
 4-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 5 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-3-metilbencensulfonamida;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(dimetilamino)-2-metilpiridin
 il)oxi)etanona; -3-
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 10 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-metil-6-(pirrolidin-1-il) piridin-3-
 il)oxi)etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2 -metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
 (5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-
 15 c]piridin-6(5H)-il)(1-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi) ciclopropilo)metanona;
 2-cloro-3-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-1-óxido;
 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 20 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 3-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-2-etil-6-metilpiridin-1-óxido;
 6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinato de metilo;
 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-
 25 7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-
 30 7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
 metansulfonamida;
 35 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi) etanona;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-
 40 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi) etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 45 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il) oxi)etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-fluoropiridin-3-il)oxi) etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 2-(4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 50 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi) etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 55 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(2-feniltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 60 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
 metansulfonamida;
 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,3-difluoro-4-

- metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-((2-cloro-4-etilpirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 5 N-(5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il) metansulfonamida;
- 6-cloro-5-(2-(5-(2,3-difluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 10 1-(5-(4-(2H-Tetrazol-5-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]-tiadiazolo- [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona;
- 5-(6-(2-(2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dietil-4-fluorotiofen-2- carboxamida;
- 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-(3-metoxioetan-3-il)tiazol -2-il)-2- metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 15 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metil-7,8-dihidro- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 20 6-cloro-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- 25 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8- dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
- 30 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)- 2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N- metilmetansulfonamida;
- 35 N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il) metansulfonamida;
- (R)-1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin- 3-il)oxi)etanona;
- 40 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-((dimetilamino)-metil) tiofen-3-il)-2- metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro - [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 45 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro- [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8- dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
- 50 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-2-il)-2- metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
- N-ciclopropil-6-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- 55 N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-etil-4-metiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- 60 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-isopropil-4-metiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- N-(5-(2-(5-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo

- [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il) metansulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- 5 N-(6-cloro-5-(2-(5-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 10 N-(6-cloro-5-(2-(2-metil-5-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 15 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 1-5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi) etanona;
- 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 2-((2-cloro-6-(2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 25 5-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetil-tiofen-3-carboxamida;
- 5-(6-(2-((2-Cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il) -N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida;
- 5-(6-(2-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida;
- 30 5-(6-(2-((2-Cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N -dimetiltiofen-3-carboxamida;
- 6-Cloro-5-(2-(5-(4-(dimetilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]-tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetil-picolinamida;
- 6-Cloro-5-(2-(5-(4-(dimetilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]-tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metil-picolinamida;
- 35 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- 3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 40 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- 3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 45 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi) etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 50 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin -2-il)metansulfonamida;
- 3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 55 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 60 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin -2-il)metansulfonamida;
- N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]

- tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- (S)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanonac);
- 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) piridin-2-il)metansulfonamida;
- N-(6-etil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida;
- 1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(naftalen-2-iloxi)etanona;
- 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)-1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-(2,4-diclorofenoxi)-1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-(2-etil-4-fluorofenoxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-7,8 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-(p-tolil-oxi)etanona;
- 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-(o-tolil-oxi)-etanona;
- 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona;
- 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona;
- 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)etanona;
- 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)etanona;
- 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-((4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-oxi) etanona;
- 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-(isoquinolin-7-iloxi)etanona;
- 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-(2,4-diclorofenoxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-

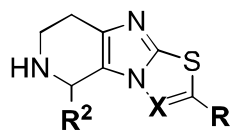
- 2-(p-tolil-oxi)etanona;
 1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-
 2-(o-tolil-oxi)etanona;
 5 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoksi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoksi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo
 10 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoksi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 15 2-(2,4-diclorofenoksi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoksi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo
 20 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2-cloro-5-metilfenoksi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 25 ((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoksi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoksi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 30 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-etilfenoksi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-
 6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 35 1-(5-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-
 6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-7,8-
 40 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoksi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-
 (2-(trifluorometil)-fenoksi)etanona;
 45 1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-
 (p-tolil-oxi)etanona;
 1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-
 (o-tolil-oxi)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoksi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo
 50 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((5-cloro-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
 ((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoksi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7,8-
 55 dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil) -7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-
 2-(isoquinolin-7-iloxi)etanona;
 60 2-(2-etil-4-fluorofenoksi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]-
 imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-

(2-etil-4-fluorofenoxi)etanona;
 1-((5R)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-4a,5-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-
 6(7H)-il)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)etanona;
 5 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-2-
 (4-cloro-2-metilfenoxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-2-
 ((2-cloropiridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-2-
 ((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)etanona;
 10 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-2-
 ((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-2-
 ((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 15 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
 1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-
 il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 2-(2,4-diclorofenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 20 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]-piridin-6(5H)-il)etanona;
 25 2-(4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 30 6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) ciclopropansulfonamida;
 35 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-
 6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-
 6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 40 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-
 6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)metansulfonamida;
 5-(6-(2-(2-cloro-4-(metilsulfonamido)fenoxi)-acetil)-5,6,7,8-
 tetrahidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
 45 carboxamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-tiofen-2-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
 dimetilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin
 50 il)metansulfonamida;
 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-
 il)metansulfonamida;
 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-
 55 il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-
 il)etanona;
 N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin
 60 il)metansulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 il)metansulfonamida;

- N-(6-etil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 5 N-ciclopropil-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
- N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida;
- 10 1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 15 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- 20 (S)-N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida);
- N-(6-cloro-5-(2-(2-(difluorometil)-5-(2-fluoro-4-metilfenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 25 N-ciclopropil-5-(2-(2-(difluorometil)-5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida; y
- 1-(2-(difluorometil)-5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona.
- 30
- 31) Además de los compuestos de la modalidad 30), los ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1) se seleccionan del grupo que consiste en:
- 35 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 40 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-ciclopropilpiridin-2-il)metansulfonamida;
- N-(6-cloro-5-(1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)ciclopropoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 45 5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,6-diciclopropilpicolinamida;
- N-(6-cloro-5-((1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 50 6-cloro-5-(1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)ciclopropoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 6-cloro-5-((1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 55 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)oxi)etan-1-ona;
- 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida;
- 60 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpiridin-2-

- sulfonamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)etan-1-ona;
- 5 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((7-metoxi-2-metilquinolin-4-il)oxi)etan-1-ona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((7-cloro-8-metilquinolin-4-il)oxi)etan-1-ona;
- 10 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((5,8-difluoroquinolin-4-il)oxi)etan-1-ona;
- N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidin-2-il) metansulfonamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 15 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- N-(5-(2-(5-(4-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridin -2-il)metansulfonamida;
- 20 5-(2-(5-(4-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N-ciclopropilpicolinamida;
- metil-4-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzoato;
- 25 metil-4-(6-(2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzoato;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) piridin-2-il)metansulfonamida;
- 30 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) piridin-2-il)metansulfonamida;
- 35 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- 40 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 45 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- N-(6-Cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 50 1-(5-(5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il) oxi)etan-1-ona; y
- 55 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etan-1-ona.

32) Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al proceso para la
 60 preparación de los compuestos de Fórmula (I) según lo expuesto en esta invención más adelante en el esquema 2. Un aspecto particular de dicho proceso se refiere a compuestos novedosos de la fórmula (IV):



5

Fórmula (IV)

10

en donde dichos compuestos de Fórmula (IV) tienen preferentemente la configuración absoluta ilustrada en la Fórmula (I_E) /modalidad 2); y en donde

- R²** es según lo definido para los compuestos de Fórmula (I) en cualquiera de las modalidades 1), 8) a 13); o 28) o 29) [especialmente **R²** es según lo definido en la modalidad 12)];
X es según lo definido para los compuestos de Fórmula (I) en cualquiera de las modalidades 1), 4), 7), 28) o 29) [especialmente **X** es según lo definido en la modalidad 4)]; y
R es según lo definido para los compuestos de Fórmula (I) en cualquiera de las modalidades 1), 5), 6), 7), 28) o 29) [especialmente **R** es según lo definido en la modalidad 5)].

15

20

25

Estos compuestos son compuestos intermedios novedosos adecuados para la preparación de los compuestos de Fórmula (I), respectivamente, los compuestos de Fórmula (II) y/o (III). Dicho proceso de preparación comprende acilación del compuesto de Fórmula (IV) con derivados ácidos de estructura **2** {en donde **R^{1a}** y **R^{1b}** son según lo definido para los compuestos de Fórmula (I) en cualquiera de las modalidades 1), 3), o 28) o 29) [especialmente **R^{1a}** y **R^{1b}** son según lo definido en la modalidad 3)]; y **R³** es según lo definido para los compuestos de Fórmula (I) en cualquiera de las modalidades 1), 14) a 26); o 28) o 29) [especialmente **R³** es según lo definido en la modalidad 25)]; y en donde dicha acilación se realiza usando por ejemplo el cloruro ácido correspondiente o un éster activo del derivado ácido respectivo, o el método de activación *in situ*.

30

Los compuestos de Fórmula (I) y (II) según lo definido en cualquiera de las modalidades 1) a 31) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como especialmente oral) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o inhalación).

35

40

La producción de las composiciones farmacéuticas puede realizarse en forma que será conocida por cualquier experto en la técnica (véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando a los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

45

La presente invención se refiere además a un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en esta invención que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las modalidades 1) a 31). La invención por ende también se refiere a un método para reducir el nivel de serotonina periférica en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las modalidades 1) a 31).

50

En una modalidad preferida de la invención, la cantidad administrada de dicho compuesto de Fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las modalidades 1) a 31) está comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día, particularmente entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 10 mg y 400 mg por día.

55

Para evitar cualquier tipo de duda, si los compuestos son descritos como útiles para la prevención o el tratamiento de ciertas enfermedades, dichos compuestos son igualmente adecuados para utilizar en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades.

60

Siempre que se utilice la palabra "entre" para describir un rango numérico, se entiende que los puntos de los extremos del rango indicado son incluidos de manera explícita en el rango. Por ejemplo: si se describe un rango de temperatura como de entre 40°C y 80°C, esto quiere decir que

los puntos de los extremos 40°C y 80°C son incluidos en el rango; o si se define una variable como un número entero entre 1 y 4, esto quiere decir que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

5 A menos que se utilice con respecto a las temperaturas, el término “aproximadamente”
colocado antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se
extiende desde X menos 10% de X a X más 10% de X, y preferentemente hasta un intervalo que
se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las
10 temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de una temperatura “Y” se refiere en
la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C hasta Y
más 10°C, y preferentemente hasta un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más
5°C. Además, el término “temperatura ambiente” en el presente contexto se refiere a una
temperatura de 25°C.

15 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son útiles para la prevención o tratamiento
de enfermedades o trastornos caracterizados por una tasa alterada del metabolismo de triptófano-
serotonina.

20 El término “enfermedad o trastorno caracterizado por una alteración de la tasa metabólica
del triptófano-serotonina” se refiere a una enfermedad o trastorno neurológico o periférico
caracterizado por una alteración de la tasa metabólica del triptófano-serotonina, donde el paso
limitante de dicho metabolismo de triptófano-serotonina es la hidroxilación de L-Tryp catalizado
por TPH y donde se requiere un inhibidor de una enzima TPH.

25 Los ejemplos de dichas enfermedades o trastornos caracterizados por una tasa alterada del
metabolismo de triptófano-serotonina son preferentemente enfermedades o trastornos periféricos
donde el paso limitante de dicho metabolismo de triptófano-serotonina es la hidroxilación de L-
Tryp catalizado por TPH1 y donde se requiere un inhibidor de una TPH1. Los ejemplos particulares
son la enfermedad pulmonar que incluye enfermedad pulmonar intersticial (tal como fibrosis
30 pulmonar), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), embolia pulmonar, hipertensión
pulmonar incluyendo hipertensión arterial pulmonar, neumonitis por radiación (incluyendo aquella
que da origen a, o que contribuye con, la hipertensión pulmonar), asma, y síndrome de dificultad
respiratoria del adulto (SDRA); osteoporosis; trastornos gastrointestinales incluyendo enfermedad
inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable posinfeccioso, enfermedad celíaca,
35 constipación idiopática, y síndrome de intestino irritable; colitis ulcerativa; síndrome carcinoide;
enfermedad valvular mixomatosa; trombosis; trastornos del sueño; dolor; diabetes tipo 1 y tipo 2;
trastornos inmunológicos; enfermedad hepática (incluyendo fibrosis por hepatitis (inducida por
virus), trasplante, regeneración); hipertensión aguda y crónica; cáncer incluyendo cáncer de
40 mama, cáncer de próstata, y tumores neuroendocrinos con elevada secreción de serotonina (por
ejemplo tumores carcinoideos); hemorragia subaracnoidea; migraña abdominal; síndrome CREST
(calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasia); síndrome
de Gilbert; náuseas; síndrome de serotonina; trastornos anorrectales funcionales; distensión
abdominal funcional; y enfermedades inflamatorias que incluyen esclerosis múltiple y esclerosis
45 sistémica. Notablemente los ejemplos son fibrosis pulmonar; hipertensión pulmonar incluyendo
hipertensión arterial pulmonar; asma; osteoporosis; colitis ulcerativa; síndrome de intestino
irritable; síndrome carcinoide; cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de próstata, y tumores
neuroendocrinos con elevada secreción de serotonina (por ejemplo tumores carcinoideos); y
enfermedades inflamatorias que incluyen esclerosis múltiple y esclerosis sistémica.

50 Ejemplos adicionales de dichas enfermedades o trastornos caracterizados por una tasa
alterada del metabolismo de triptófano-serotonina son trastornos de la salud neurológicos donde
el paso limitante de dicho metabolismo de triptófano-serotonina es la hidroxilación de L-Tryp
catalizado por TPH2 y donde se requiere un inhibidor de una TPH2. Los ejemplos particulares son
depresión; ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada y fobia social; trastornos
55 eméticos; migraña; abuso de sustancias; trastorno de déficit de atención (TDA); trastorno de déficit
de atención e hiperactividad (TDAH); trastorno bipolar; conducta suicida; trastorno conductual;
esquizofrenia; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; autismo; disquinesia;
trastornos alimenticios; diabetes tipo 2; dolor; enfermedad de Alzheimer; disfunción sexual; y
tumores cerebrales.

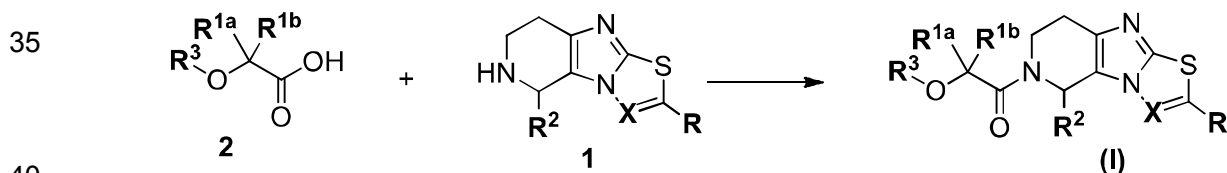
60 **Preparación de los compuestos de Fórmula (I)**

Rutas generales de preparación:

Los presentes compuestos se pueden preparar por métodos de la bibliografía bien conocidos, por los métodos dados a continuación, por los métodos indicados en la parte experimental o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes en particular empleados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. En algunos casos, el producto final puede ser modificado adicionalmente, por ejemplo, por manipulación de sustituyentes para dar un producto final nuevo. Estas manipulaciones pueden incluir, aunque no se limitan a, reducción, oxidación, alquilación, acilación, y reacciones de hidrólisis las cuales son comúnmente conocidas por los expertos en la técnica. En algunos casos, el orden para llevar a cabo los siguientes esquemas de reacción, y/o etapas de reacción, puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de la reacción no deseados. En la secuencia general de reacciones expuestas más adelante, los grupos genéricos X, R, R^{1a}, R^{1b}, R² y R³ son según lo definido para la Fórmula (I). En algunos casos, los grupos genéricos X, R² y R³ pueden ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas que aparecen a continuación y por ende requerirán el uso de grupos protectores (GP). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de esta descripción, se asumirá que dichos grupos protectores según sea necesario están en su lugar. Los compuestos obtenidos también pueden ser convertidos en sus sales farmacéuticamente aceptables en forma conocida *per se*.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante el acoplamiento de la amina de la estructura 1 con el ácido de la estructura 2. Los compuestos intermedios de estructura 2, 3 y 4 o sus precursores están disponibles en el mercado o son preparados de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica o de manera análoga a los métodos descritos en la sección experimental que aparece más adelante.

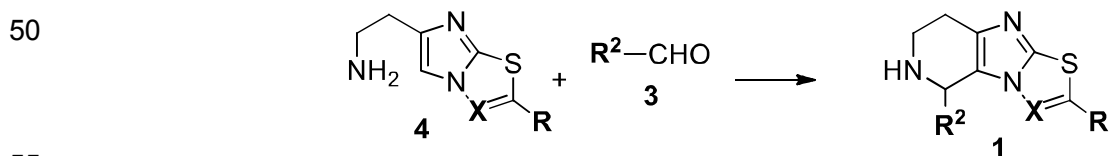
Los compuestos de estructura 1 pueden ser acilados con derivados ácidos de estructura 2 según lo ilustrado en el esquema 2; por ejemplo usando los correspondientes cloruros ácidos o ésteres activos en presencia de una base tal como TEA o DIPEA en DCM, o utilizando un método de activación *in situ* tal como un reactivo de acoplamiento de amida bien conocido tal como COMU, TBTU, HATU, EDC, DCC o PyBOP y una base tal como DIPEA o TEA en un solvente tal como DCM, MeCN o DMF para administrar los compuestos de Fórmula (I).



Esquema 2: Síntesis de los compuestos de Fórmula (I)

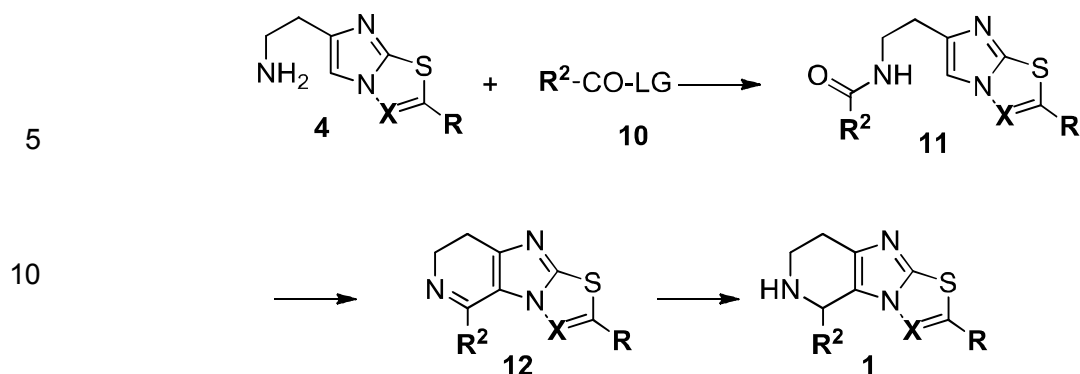
Alternativamente, los residuos deseados R² y/o R³ también pueden ser introducidos en pasos posteriores que siguen al acoplamiento de amida de la amina precursora apropiada de estructura 1 con los derivados ácidos apropiados de estructura 2.

Preparación de compuestos de estructura 1



Esquema 3: reacción de Pictet-Spengler

Los compuestos de la Estructura 1 se pueden preparar mediante una reacción de aminas de la Estructura 4 con un aldehído de la Estructura 3 bajo condiciones ácidas o básicas (reacción de Pictet-Spengler, esquema 3) en un solvente tal como THF, tolueno o similar.



15 Esquema 4: Síntesis alternativa de los compuestos de estructura 1

20 Alternativamente, los compuestos de estructura 1 se pueden preparar usando el procedimiento de tres pasos ilustrado en el esquema 4. En un procedimiento de reacción típico, un compuesto de Estructura 4 se disuelve en un solvente tal como DCM, THF o agua se hace reaccionar con un derivado de ácido activado de estructura 10 (donde LG representa un grupo saliente) y una base tal como NaOH, K₂CO₃, TEA o DIPEA a 0°C hasta temperatura ambiente, de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la técnica. Posteriormente, la amida de Estructura 11 es ciclada con POCl₃, COCl₂, ZnCl₂ o similar en DCM, tolueno o similar para entregar la imina de Estructura 12, la cual puede ser reducida usando un agente reductor tal como NaBH₄, NaBH(OAc)₃, NaBH₃CN o hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado. Las condiciones tales como hidrogenación o hidrogenación por transferencia en presencia de un catalizador quiral pueden dar lugar a una reducción enantioespecífica de los compuestos de Estructura 12 a los compuestos enantioméricamente enriquecidos apropiados de Estructura 1.

30 Preparación de compuestos de estructura 2

35 Los ácidos de Estructura 2 se pueden preparar por medio de reacción de alquilación del alcohol correspondiente con derivados de éster de ácido halógeno-acético y posterior hidrólisis del éster al ácido. Bajo condiciones ácidas o básicas. Alternativamente, los compuestos de la estructura 2 pueden ser preparados por alquilación del alcohol correspondiente bajo condiciones de reacción de Mitsunobu usando derivados de ácido hidroxiaacético en presencia de azodicarboxilato de dietilo y similares en un solvente tal como tolueno, DCM, THF y similares y posterior hidrólisis del éster al ácido bajo condiciones ácidas o básicas.

40 Preparación de compuestos de estructura 3

45 Se pueden preparar aldehídos de Estructura 3 mediante una oxidación de los derivados de alcohol correspondientes, o por una reducción de los correspondientes ácidos carboxílicos o sus derivados tales como ésteres, nitrilos y similares. También pueden prepararse aldehídos de Estructura 3 a partir de los correspondientes precursores de halógeno por medio de intercambio de halógeno-metal tal como nBuli y similares y posterior formilación con DMF y similar.

Preparación de compuestos de estructura 4

50 Las aminas de Estructura 4 o sus precursores están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica o en analogía con los métodos descritos en la parte experimental que aparece más abajo.

55 Siempre que los compuestos de Fórmula (I) son obtenidos en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados usando métodos conocidos por un experto en la técnica: por ejemplo por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Wheelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0.8 a 150 mL/min.

60

Sección experimental:**Abreviaturas** (en el presente contexto y en la descripción que antecede):

5	ac.	acuoso
	Bu	butilo (tal como en <i>n</i> BuLi = <i>n</i> -butil litio)
	CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	conc.	Concentrado
	DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
10	DCM	diclorometano
	DIPEA	<i>N</i> -etil-diisopropilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMP	periyodinano Dess-Martin
15	DMSO	dimetilsulfóxido
	DTT	ditiotretitol
	EA	acetato de etilo
	<i>E. coli.</i>	<i>Escherichia coli</i>
	Eq	equivalente(s) (molar)
20	Et	etilo
	EtOH	etanol
	FC	cromatografía flash
	h	hora(s)
25	HATU	hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5- b]piridinio 3-óxido
	HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LC	cromatografía líquida
	M	molaridad [mol L ⁻¹]
30	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MS	espectroscopía de masas
	min.	minuto(s)
35	N	normalidad
	NFSI	<i>N</i> -fluorobencensulfonimida
	NaOtBu	butóxido de sodio <i>terc.</i> (terciario)
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbono
40	Ph	fenilo
	PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
	rt	temperatura ambiente
	Sat.	Saturado
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
45	TBME	<i>terc</i> -butilmetiléter
	TBTU	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo = butilo terciario
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
50	THF	tetrahidrofurano
	TMSCl	cloruro de trimetilsililo
	Tris	tris(hidroximetil)aminometano
	<i>t</i> _R	tiempo de retención

55 I. Química

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos biológicamente activos de la invención pero no en absoluto limitan el alcance de la misma.

60 General: Todas las temperaturas son indicadas en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones se producen a RT bajo una atmósfera de nitrógeno y se llevan a cabo en un frasco con fondo redondo seco a la llama equipado con una barra de agitación magnética.

Métodos de Caracterización empleados:

Los tiempos de retención de LC-MS y GC-MS han sido obtenidos usando las siguientes condiciones de elución:

A) LC-MS (A):

Columna Zorbax SB-Aq, 3.5 μm , 4.6x50 mm con termostato a 40°C. Los dos solventes de elución fueron los siguientes: solvente A= agua + 0.04% TFA; solvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue de 4.5 mL/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en la tabla que aparece a continuación (utilizándose un gradiente lineal entre dos puntos en el tiempo consecutivos):

t (min)	0	0.08	1.07	1.57	1.67	1.70
Solvente A (%)	95	95	5	5	95	95
Solvente B (%)	5	5	95	95	5	5

B) LC-MS (B):

Columna Waters Atlantis T3, 5 μm , 4.6x30 mm con termostato a 40°C. Los dos solventes de elución fueron los siguientes: solvente A= agua + 0.04% TFA; solvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue de 4.5 mL/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en la tabla que aparece a continuación (utilizándose un gradiente lineal entre dos puntos en el tiempo consecutivos):

t (min)	0	0.08	1.07	1.57	1.67	1.70
Solvente A (%)	95	95	5	5	95	95
Solvente B (%)	5	5	95	95	5	5

D) GC-MS (A)

Columna Zebron ZB-5 MS, 15m x 0.25mm ID, película 0.25 μm , 2.0 mL/min. El gas portador es Helio y la ionización química se produce con CH₄ como gas reactivo. Gradiente de temp.: 60-300°C de 0 a 4.0min e isoterma de 300°C entre 4.0 y 5.0min.

Métodos preparativos no quirales empleados:

Las purificaciones por LC-MS preparativa se han llevado a cabo usando las condiciones descritas más adelante.

E) LC-MS Preparativa (I):

Se utilizó una columna X-Bridge (Waters C18, 10 μm OBD, 30x75 mm). Los dos solventes de elución fueron los siguientes: solvente A = agua + 0.5% NH₄OH; solvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue de 75 mL/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en las tablas que aparecen más adelante (utilizándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Solvente A (%)	90	90	5	5	90	90
Solvente B (%)	10	10	95	95	10	10

Métodos de LC-MS preparativa quiral empleados:

5 La separación de enantiómeros seleccionados se ha realizado usando cromatografía en columna quiral usando las condiciones descritas más adelante.

F) LC-MS preparativa quiral (I):

10 Se utilizó ChiralPack IC, 5µm, 250x4.6mm. Los dos solventes de elución fueron los siguientes: solvente A = 0.05% dietilamina en heptano; solvente B = 0.05% dietilamina en EtOH. La velocidad de flujo del eluyente fue de 0.8 mL/min. La elución se realizó usando 10% del solvente A y 90% del solvente B.

15 G) LC-MS preparativa quiral (II):

Se utilizó ChiralPack AS-H, 5µm, 250x4.6mm. Los dos solventes de elución fueron los siguientes: solvente A = 0.05% dietilamina en heptano; solvente B = 0.05% dietilamina en EtOH. La velocidad de flujo del eluyente fue de 1 mL/min. La elución se realizó usando 50% del solvente A y 50% del solvente B.

20 H) LC-MS preparativa quiral (III):

Se utilizó ChiralPack IC, 5µm, 250x4.6mm. Los dos solventes de elución fueron los siguientes: solvente A = 0.1% dietilamina en MeOH; solvente B = THF. La velocidad de flujo del eluyente fue de 1.2 mL/min. La elución se realizó usando 30% del solvente A y 70% del solvente B.

I) LC-MS preparativa quiral (IV):

30 Se utilizó ChiralPack AD-H, 5µm, 250x4.6mm. Los dos solventes de elución fueron los siguientes: solvente A = 0.05% de dietilamina en heptano; solvente B = 0.05% de dietilamina en EtOH. La velocidad de flujo del eluyente fue de 0.8 mL/min. La elución se realizó usando 90% del solvente A y 10% del solvente B.

35 Preparación de los compuestos de Estructura 1**Método A**

40 Todos los compuestos intermedios de la estructura 1 han sido preparados de manera análoga al siguiente procedimiento:

45 Una solución de 2-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)etanamina (50 mg), 3,4-dimetoxibenzaldehído (33 mg) y TFA (4µl) en tolueno (2 mL) se agitó a 80°C durante 15h. La mezcla se diluyó con NaOH ac. 1N y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: DCM, solvente B: NH₃ 7N en MeOH, gradiente en %B: 1 a 3, velocidad de flujo: 9 mL/min) para proporcionar 47 mg de sólido incoloro. LC-MS (A) t_R = 0.50 min; [M+H]⁺: 331.14.

50 Preparación de los compuestos de Fórmula (I)**Método B**

55 **Ejemplo 1.1.1: 1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(naftalen-2-iloxi) etanona**

60 A una solución de ácido (2-naftoxi)acético (14.6 mg) en DCM (2 mL) se le agregó DMAP (2.5 mg), HOBT (12 mg), EDCI (23 mg) y DIPEA (40µl). La mezcla de la reacción se agitó durante 30 min. Se agregó la 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridina (24 mg) y la mezcla se agitó durante 15h. La mezcla se diluyó con agua, las capas se separaron y la fase org. se lavó adicionalmente con agua. Las capas ac. combinadas se extrajeron con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre

Na₂SO₄, se separaron por filtración y evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 19.6 mg de aceite incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.90 min; [M+H]⁺: 515.11.

5 Método C

Ejemplo 1.2.1: 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)yl) etanona

10 A una solución de ácido 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi) acético (sal TFA) (22 mg) en DMF (1 mL) se le agregó TBTU (19 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. Se agregaron la
15 5-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina (16 mg) y DIPEA (28 µl) y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 17 mg de aceite naranja. LC-MS (A): t_R = 0.60 min; [M+H]⁺: 558.02.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del derivado ácido apropiado y amina siguiendo el método B o C. Los datos de LC-MS son enlistados en la tabla 1 que aparece a continuación. Las condiciones de LC-MS empleadas fueron LC-MS (A).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Tabla 1

Ejemplo	Nombre	t _R	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [nM]
1.1.1	1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(naftalen-2-iloxi)etanona	0.90	515.11	10
1.2.1	2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)il)etanona	0.60	558.02	208
1.3.1	2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.84	585.60	4
1.3.2	2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.78	586.77	9
1.3.3	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.85	570.99	10
1.3.4	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.80	580.94	8
1.4.1	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)etanona	0.70	591.04	9
1.4.2	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.70	500.13	13
1.4.3	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)etanona	0.92	576.00	4
1.4.4	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona	0.92	577.78	5

ES 2 663 124 T3

1.4.5	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.68	486.10	13
1.4.6	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(difluorometil)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.94	536.08	11
1.4.7	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)etanona	0.93	534.89	6
1.4.8	6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinato de metilo	0.87	549.96	32
1.4.9	6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo	0.90	516.77	36
1.4.10	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona	0.95	617.75	8
1.4.19	6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.81	535.35	5
1.4.21	6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.85	549.37	5
1.4.24	3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo	0.93	515.76	11
1.4.31	5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-1-etil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo	0.83	533.03	40
1.4.36	2-((4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.95	560.89	38

ES 2 663 124 T3

1.4.38	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi)etanona	0.99	602.93	3
1.4.39	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.84	584.75	5
1.4.40	2-((4-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.93	535.79	4
1.4.42	6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.82	562.85	18
1.4.43	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidina-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.93	591.14	35
1.4.44	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(1-(dimetilamino)ciclopropilo)piridin-3-il)oxi)etanona	0.70	575.16	51
1.4.45	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)etanona	0.80	486.88	98
1.4.46	6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropil-N-metilpicolinamida	0.87	589.16	16
1.4.47	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.88	559.13	10
1.4.48	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N-metilmetansulfonamida	0.89	599.05	10

ES 2 663 124 T3

1.4.49	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.88	611.04	9
1.4.50	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N',N'-dimetil-sulfamida	0.88	614.06	78
1.4.51	N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida	0.85	579.11	12
1.4.52	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N'-metil-sulfamida	0.83	599.75	38
1.4.53	N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-ciclopropilopiridin-2-il)metansulfonamida	0.87	591.94	22
1.4.54	N-(6-cloro-5-(1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)ciclopropoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.89	610.97	37
1.4.55	5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,6-diciclopropilpicolinamida	0.93	581.12	9
1.4.56	N-(6-cloro-5-((1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.91	612.89	567
1.4.57	6-cloro-5-(1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)ciclopropoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.89	588.95	39
1.4.58	6-cloro-5-((1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.91	590.99	55

ES 2 663 124 T3

1.4.59	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)oxi)etan-1-ona	0.85	569.94	27
1.4.60	6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida	0.8	584.89	36
1.4.61	6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpiridin-2-sulfonamida	0.91	598.91	37
1.4.62	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)etan-1-ona	0.92	510.16	15
1.4.63	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((7-metoxi-2-metilquinolin-4-il)oxi)etan-1-ona	0.74	552.12	65
1.4.64	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((7-cloro-8-metilquinolin-4-il)oxi)etan-1-ona	0.79	556.09	255
1.4.65	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((5,8-difluoroquinolin-4-il)oxi)etan-1-ona	0.84	54.1	31
1.5.1	2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.82	543.02	22
1.5.2	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.82	544.36	9
1.6.1	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2,4-difluorofenoxi)etanona	0.95	499.09	13

ES 2 663 124 T3

1.6.2	2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.97	515.05	10
1.6.3	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.69	492.16	13
1.6.4	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)etanona	0.93	532.05	68
1.6.5	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-fluoropiridin-3-il)oxi)etanona	0.87	481.74	89
1.6.6	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.68	478.14	25
1.6.7	2-(4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	1.03	525.07	7
1.6.8	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.72	506.14	23
1.6.9	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.71	492.13	457
1.6.10	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)etanona	0.98	494.96	6
1.6.11	2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.89	497.65	14
1.6.12	4-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)bencensulfonamida	0.80	542.03	390

ES 2 663 124 T3

1.6.13	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)etanona	0.81	531.91	4
1.6.14	4-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-3-metilbencensulfonamida	0.83	556.03	45
1.6.15	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.72	521.37	6
1.6.16	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-metil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.75	547.46	13
1.6.17	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.94	583.48	3
1.6.18	(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)(1-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopropilo)metanona	0.75	532.28	186
1.6.19	2-cloro-3-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-1-óxido	0.77	514.35	250
1.6.20	3-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-2-etil-6-metilpiridin-1-óxido	0.85	522.45	94
1.6.21	6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinato de metilo	0.90	555.91	8
1.6.22	2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.96	540.90	3

ES 2 663 124 T3

1.6.23	6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo	0.92	522.90	8
1.6.24	2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.98	566.39	7
1.6.25	6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.85	568.90	4
1.6.26	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.86	591.07	12
1.6.27	1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)etanona	0.83	492.97	161
1.6.28	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.89	595.21	18
1.6.29	2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.90	565.20	17
1.7.1	2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.71	525.82	337
1.7.2	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.78	617.10	32
1.7.3	2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.69	532.29	338

ES 2 663 124 T3

1.7.4	2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.79	575.45	408
1.8.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.67	588.10	18
1.8.2	1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.49	497.03	140
1.8.3	2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona	0.72	516.06	95
1.8.4	2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.68	546.21	106
1.8.5	2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.75	614.00	25
1.10.1	1-(5-(2-ciclopropilopirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.61	490.00	187
1.10.2	2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(5-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.84	565.94	18
1.10.3	1-(5-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.62	504.38	38
1.10.4	2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(5-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.82	58.1	18

ES 2 663 124 T3

1.11.1	2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	1.02	521.02	35
1.11.2	2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.71	502.11	141
1.11.3	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.96	592.93	4
1.12.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-feniloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.92	592.04	14
1.12.2	2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-feniloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.69	501.11	336
1.13.1	N-(5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-il)acetamida	0.78	587.92	54
1.14.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.88	583.94	4
1.14.2	1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.67	507.00	6
1.14.3	2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.93	567.00	17
1.14.4	6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo	0.87	524.00	17

ES 2 663 124 T3

1.14.5	1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona	0.86	568.04	9
1.14.6	2-((2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.94	642.81	6
1.14.7	2-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.87	516.89	25
1.14.8	6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.79	569.81	3
1.14.9	2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.92	602.03	4
1.14.10	2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.97	609.99	4
1.14.11	2-((2-cloro-4,5-difluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.95	619.95	122
1.14.12	2-((2-cloro-4-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.91	601.98	41
1.14.13	N-(6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.80	591.92	7
1.15.1	2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.94	564.39	58

ES 2 663 124 T3

1.15.2	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.92	606.50	7
1.15.3	1-(5-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.70	529.25	156
1.16.1	1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)etanona	0.79	535.79	5
1.16.2	4-(2-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-3-metilbencensulfonamida	0.65	550.82	74
1.16.3	1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)etanona	0.82	522.34	8
1.16.4	1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)etanona	0.92	561.29	27
1.16.5	6-cloro-5-(2-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo	0.87	51.6	35
1.16.6	3-cloro-4-(2-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo	0.89	517.39	13
1.16.7	1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona	0.97	560.34	5
1.17.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.65	588.94	62

ES 2 663 124 T3

1.18.1	2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-4-carboxamida	0.78	603.22	14
1.19.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.77	561.21	6
1.20.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.82	588.92	12
1.21.1	5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxilato de metilo	0.88	589.44	5
1.23.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.87	550.38	2
1.23.2	4-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-3-metilbencensulfonamida	0.76	522.35	89
1.23.3	2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.92	532.30	20
1.23.4	N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.79	556.81	7
1.23.5	2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.97	530.99	9
1.23.6	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.78	534.86	5

ES 2 663 124 T3

1.23.7	2-(4-(aminometil)-2-clorofenoxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.89	488.08	38
1.23.8	2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.92	555.03	6
1.23.9	N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida	0.83	582.87	14
1.23.10	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.81	520.81	9
1.23.11	2-((4-cloro-2-(dimetilamino)pirimidín-5-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.89	507.85	6
1.23.12	1-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo	0.79	504.88	265
1.23.13	1-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	0.75	517.88	103
1.23.14	(R)-6-cloro-N,N-dietil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.86	563.04	19
1.23.15	(R)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.84	530.83	20
1.24.1	5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida	0.83	620.56	2

ES 2 663 124 T3

1.24.2	5-(6-(2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida	0.88	603,46	22
1.24.3	5-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida	0.92	602,45	8
1.24.4	5-(6-(2-((2-cloro-6-cianopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida	0.81	560.33	46
1.24.5	5-(6-(2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida	0.76	535,35	64
1.24.6	5-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidn-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida	0.88	625.76	5
1.24.7	6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.74	605.86	5
1.24.8	5-(6-(2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida	0.85	558.90	14
1.24.9	5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida	0.75	628.06	6
1.24.10	6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.76	591.90	20
1.24.11	(R)-6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida ^{a)}	0.74	605.86	4

ES 2 663 124 T3

1.25.1	5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida	0.80	606,52	5
1.25.2	5-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida	0.90	587.91	10
1.25.3	5-(6-(2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metil tiofen-2-carboxamida	0.86	588.91	35
1.25.4	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.71	591.97	6
1.25.5	5-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida	0.85	611.95	7
1.25.6	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.70	563.90	8
1.25.7	5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida	0.72	613.93	7
1.25.8	5-(6-(2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida	0.82	544,77	43
1.25.9	5-(6-(2-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida	0.77	538.81	47
1.26.1	5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)furan-2-carboxilato de metilo	0.84	573,44	10

ES 2 663 124 T3

1.27.1	2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo	0.86	604,53	7
1.27.2	2-(6-(2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo	0.91	587.05	500
1.27.3	2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenolxy)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo	0.95	586.06	245
1.28.1	2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxilato de etilo	0.86	590.45	7
1.28.2	2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxilato de metilo	0.96	572.01	40
1.28.3	2-(6-(2-((2-cloro-6-(ciclopropansulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxilato de metilo	0.81	625.87	45
1.28.4	2-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxilato de metilo	0.90	596.10	17
1.29.1	2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)oxazol-4-carboxilato de etilo	0.84	588.00	20
1.30.1	5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-carboxilato de etilo	0.87	604.15	9
1.30.2	5-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-carboxilato de etilo	0.96	586.05	442

ES 2 663 124 T3

1.30.3	5-(6-(2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-carboxilato de etilo	0.88	543.00	371
1.31.1	2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.93	540.02	14
1.31.2	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.83	558.09	5
1.31.3	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo	0.82	497.86	36
1.31.4	3-cloro-4-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo	0.85	497.03	49
1.31.5	2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.89	541.02	21
1.31.6	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.77	529.67	7
1.31.7	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.73	543.86	6
1.31.8	N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.75	565.87	9
1.31.9	N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida	0.79	591.95	21

ES 2 663 124 T3

1.31.10	N-(3-cloro-4-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)metansulfonamida	0.76	564.59	11
1.31.11	(R)-2-((2-cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.85	572.20	23
1.31.12	(R)-2-((2-cloro-6-(1-(dimetilamino)ciclopropilo)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.63	556.20	217
1.31.13	2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.79	539.93	16
1.31.14	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.78	570.21	32
1.31.15	(R)-N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N-metilmetansulfonamida	0.83	580.08	9
1.31.16	(R)-N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.77	560.15	18
1.31.17	(R)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidín-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.81	592.08	8
1.31.18	(R)-2-((2-cloro-4-etilpirimidín-5-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.83	502.06	49
1.31.19	(R)-N-(4-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)pirimidín-2-il)metansulfonamida	0.74	560.92	51

ES 2 663 124 T3

1.31.20	(R)-N-(5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-metoxipiridin-2-il)metansulfonamida	0.72	561.87	77
1.32.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.82	545.78	2
1.32.2	3-cloro-4-(2-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonnitrilo	0.84	484.82	83
1.32.3	2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.93	527.93	10
1.32.4	2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.87	528.84	21
1.32.5	(R)-6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.71	532.93	43
1.33.1	1-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona	0.90	577.63	2
1.33.2	1-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.93	583.77	4
1.33.3	6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.79	563.78	6
1.33.4	6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.77	535.81	7

ES 2 663 124 T3

1.33.5	6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.81	549.80	6
1.33.6	N-(6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.79	585.85	6
1.33.7	N-(3-cloro-4-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)metansulfonamida	0.82	584.82	13
1.34.1	5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida	0.83	602.91	6
1.34.2	5-(6-(2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida	0.72	588.81	9
1.34.3	5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida	0.74	610.69	104
1.35.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.80	543.87	6
1.35.2	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.69	529.67	45
1.35.3	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.72	515.85	29
1.35.4	N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.71	551.83	35

ES 2 663 124 T3

1.39.1	N-(6-cloro-5-(2-(2-metil-5-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.71	539.75	101
1.39.2	6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.69	518.14	69
1.39.3	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.79	532.03	5
1.42.1	6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(5-(metilcarbamoil)furan-2-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.67	557.87	49
1.42.2	5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metilfuran-2-carboxamida	0.76	571.90	11
1.47.1	1-(4-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-il)-3-etilurea	0.77	618.18	18
1.50.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(3-metoxioxetan-3-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.85	616.96	6
1.53.1	2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.87	539.16	9
1.53.2	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.82	565.12	12
1.53.3	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.85	569.23	15

ES 2 663 124 T3

1.53.4	(S)-N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida ^{b)}	0.82	564.95	8
1.54.1	6-cloro-5-(2-(5-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.83	594.91	14
1.55.1	6-cloro-5-(2-(5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.80	546.87	19
1.56.1	6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.86	596.92	15
1.57.1	6-cloro-5-(2-(5-(2,5-difluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.79	546.83	30
1.58.1	6-cloro-5-(2-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.82	562.76	42
1.59.1	6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(2-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.70	531.81	37
1.60.1	6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(2-feniltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.84	593.74	14
1.61.1	6-cloro-5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.83	560.73	7
1.61.2	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.83	583.16	34

ES 2 663 124 T3

1.61.3	2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.89	609.94	5
1.61.4	2-((2-cloro-4-etilpirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.92	519.05	49
1.61.5	N-(5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida	0.85	576.91	9
1.62.1	6-cloro-5-(2-(5-(2,3-difluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.79	546.81	65
1.64.1	5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dietil-4-fluorotiofen-2-carboxamida	0.81	656.16	21
1.65.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-(3-metoxioetan-3-il)tiazol-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.81	617.92	208
1.66.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.81	543.96	13
1.67.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.80	544.19	25
1.68.1	6-cloro-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.71	545.51	20
1.68.2	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.73	567.97	9

ES 2 663 124 T3

1.68.3	2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.79	541.87	9
1.68.4	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.76	571.92	19
1.68.5	2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.80	593.68	5
1.68.6	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N-metilmetansulfonamida	0.81	581.91	6
1.68.7	N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida	0.77	561.76	11
1.68.8	(R)-1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.81	587.97	5
1.68.9	N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidin-2-il)metansulfonamida	0.73	562.96	66
1.71.1	N-ciclopropil-6-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.89	541.04	12
1.71.2	N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.80	550.86	7
1.72.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-etil-4-metiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.77	581.86	22

ES 2 663 124 T3

1.73.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-isopropil-4-metiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.80	595.88	60
1.74.1	N-(5-(2-(5-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida	0.84	576.94	25
1.74.2	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.83	582.96	18
1.75.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.78	565.91	9
1.76.1	N-(6-cloro-5-(2-(2-metil-5-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.87	621.87	20
1.77.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.87	634.86	13
1.77.2	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.92	624.81	28
1.78.1	N-(5-(2-(5-(4-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridin-2-il)metansulfonamida	0.79	575.99	10
1.78.2	5-(2-(5-(4-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N-ciclopropilpicolinamida	0.84	566.08	18
1.79.1	metil-4-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzoato	0.81	610.90	17

ES 2 663 124 T3

1.79.2	metil-4-(6-(2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzoato	0.86	598.86	21
1.80.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.75	609.10	98
1.80.2	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.80	599.32	65
1.81.1	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.89	613.16	27
1.81.2	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.83	623.12	132
1.82.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.79	595.09	17
1.82.2	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.85	585.13	14
1.83.1	6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida	0.84	615.15	24
1.83.2	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.79	625.11	18
1.85.1	1-(5-(5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etan-1-ona	0.85	603.50	13

ES 2 663 124 T3

2.1.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]-piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.82	570.99	11
2.1.2	3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzoniitrilo	0.92	502.10	31
2.1.3	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.87	547.02	8
3.1.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]-piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.87	598.81	13
3.1.2	3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzoniitrilo	0.96	529.63	15
3.1.3	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.92	572.79	12
3.1.4	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.73	603.84	10
4.1.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.88	610.79	16
4.1.2	3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzoniitrilo	0.97	541.76	23
4.1.3	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.93	584.81	13

ES 2 663 124 T3

4.1.4	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona	0.74	615.83	12
5.1.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.90	638.83	50
5.1.2	N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida	0.92	633.09	32
5.1.3	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.97	658.84	10
5.1.4	(S)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona ^{c)}	0.97	658.90	7
5.2.1	2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.92	639.93	13
5.2.2	N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.87	613.89	42
5.3.1	N-(6-etil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.91	612.90	28
5.4.1	1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.90	641.81	25
5.4.2	N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida	0.84	615.88	27

ES 2 663 124 T3

6.1.1	1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo- [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2- (naftalen-2-iloksi)etanona	0.77	500.12	4
6.1.2	2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoksi)-1-(5-(3,4- dimetoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]- imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.57	583.07	5
6.1.3	2-(2,4-diclorofenoksi)-1-(5-(3,4-dimetoxifenil)- 7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin- 6(5H)-il)etanona	0.79	518.04	7
6.2.1	2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoksi)-1-(5-(2- fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.55	542.06	12
6.2.2	1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2- (trifluorometil)-fenoksi)etanona	0.76	477.11	81
6.2.3	1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(p- toliloksi)etanona	0.71	423.04	52
6.2.4	1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(o- toliloksi)etanona	0.72	422.94	266
6.2.5	2-(4-cloro-2-metilfenoksi)-1-(5-(2-fluoropiridin- 3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona	0.78	456.93	26
6.2.6	2-((5-cloro-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol -3-il)oksi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8- dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin- 6(5H)-il)etanona	0.77	514.88	419
6.2.7	((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oksi)-1-(5- (2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3] -imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.53	542.96	235
6.3.1	2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoksi)-1-(5-(2- fluoro-4-metoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3] -imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.61	570.97	5
6.3.2	2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oksi)-1- (5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo- [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.58	572.02	9
6.3.3	1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2- (isoquinolin-7-iloksi)etanona	0.57	488.97	4

ES 2 663 124 T3

6.3.4	2-(2-etil-4-fluorofenoksi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.83	484.11	8
6.4.1	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-etil-4-fluorofenoksi)etanona	0.87	478.07	14
6.4.2	1-((5R)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-4a,5-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(7H)-il)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoksi)etanona	0.81	560.88	4
6.4.3	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoksi)etanona	0.88	490.03	6
6.4.4	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloropiridin-3-il)oksi)etanona	0.75	477.01	13
6.4.5	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oksi)etanona	0.62	575.92	7
6.4.6	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oksi)etanona	0.81	561.45	4
6.4.7	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oksi)etanona	0.60	471.05	6
6.4.8	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoksi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.73	569.77	3
6.5.1	1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oksi)etanona	0.54	451.97	117
6.5.2	2-(2,4-diclorofenoksi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.80	476.81	61
6.5.3	2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoksi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.83	510.89	85
6.5.4	2-(4-cloro-2-metilfenoksi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.80	456.92	27

ES 2 663 124 T3

6.5.5	2-(4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.84	471.10	135
6.6.1	2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.82	568.05	4
6.7.1	2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.82	551.97	11
6.7.2	6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo	0.76	508.95	17
6.8.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida	0.73	567.82	15
6.8.2	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.67	519.81	5
6.8.3	6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida	0.70	505.84	9
6.8.4	N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.69	541.79	7
6.8.5	N-(3-cloro-4-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)metansulfonamida	0.70	540.59	9
6.9.1	5-(6-(2-(2-cloro-4-(metilsulfonamido)fenoxi)-acetil)-5,6,7,8-tetrahidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida	0.67	611.70	2
6.9.2	6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida	0.64	590.93	5
6.10.1	2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.79	470.12	5

ES 2 663 124 T3

6.10.2	2-((2-etilpiridin-3-il)oksi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]-piridin-6(5H)-il)etanona	0.51	451.15	7
6.10.3	2-((2-cloropiridin-3-il)oksi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]-piridin-6(5H)-il)etanona	0.60	457.09	14
6.10.4	2-(2-etil-4-fluorofenoksi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]-piridin-6(5H)-il)etanona	0.85	468.14	6
6.11.1	2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oksi)-1-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.86	518.95	10
6.12.1	1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(p-toliloksi)etanona	0.82	461.09	26
6.12.2	1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(o-toliloksi)-etanona	0.83	461.11	115
6.12.3	1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2,4-diclorofenoksi)etanona	0.88	514.80	20
6.12.4	1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoksi)etanona	0.88	494.89	36
6.12.5	1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoksi)etanona	0.89	548.87	28
6.12.6	1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloropiridin-3-il)oksi)etanona	0.74	481.64	101
6.12.7	1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-oksi)etanona	0.86	552.87	62
6.12.8	1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oksi)etanona	0.62	580.99	43
6.12.9	1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(isoquinolin-7-iloksi)etanona	0.61	497.68	12

ES 2 663 124 T3

6.13.1	2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.84	557.97	75
6.13.2	2-(2,4-diclorofenoxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.82	524.02	50
6.13.3	1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(p-tolil-oxi)etanona	0.77	470.17	53
6.13.4	1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(o-tolil-oxi)etanona	0.78	470.16	236
6.13.5	2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.61	589.05	7
6.13.6	2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.59	590.07	28
6.13.7	2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.82	504.09	26
6.13.8	2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.85	558.03	80
6.13.9	2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.57	485.15	123
6.14.1	2-(2,4-diclorofenoxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.83	514.80	25
6.14.2	2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.83	494.87	39
6.14.3	2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.69	481.67	67
6.14.4	2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.58	580.98	38

ES 2 663 124 T3

6.14.5	2-(2-cloro-5-metilfenoxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]-piridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.81	495.06	43
6.15.1	((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.68	464.97	149
6.15.2	2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.78	524.05	48
6.15.3	2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.74	470.12	20
6.15.4	2-(4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.78	484.10	102
6.16.1	1-(5-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.60	487.09	14
6.16.2	1-(5-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.81	500.88	8
6.16.3	2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.74	493.01	15
6.17.1	2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.62	516.11	194
7.1.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.85	602.84	8
7.1.2	N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida	0.86	596.88	8
7.1.3	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etan-1-ona	0.91	622.88	6

ES 2 663 124 T3

7.2.1	2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona	0.85	603.95	9
7.2.2	N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.79	577.83	20
7.3.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.84	582.89	8
7.3.2	N-(6-etil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.85	576.87	12
7.4.1	N-ciclopropil-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida	0.84	570.00	7
7.4.2	N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida	0.76	579.91	7
7.4.3	1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.82	605.91	8
8.1.1	N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.88	620.83	19
8.1.2	N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida	0.89	614.91	10
8.1.3	1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.94	640.75	7

5	8.1.4	(S)-N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida ^d)	0.88	620.82	12
10	8.2.1	N-(6-cloro-5-(2-(2-(difluorometil)-5-(2-fluoro-4-metilfenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida	0.87	600.84	24
15	8.3.1	N-ciclopropil-5-(2-(2-(difluorometil)-5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida	0.87	587.96	11
20	8.3.2	1-(2-(difluorometil)-5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona	0.86	623.91	13

25

a) aislado por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente (ejemplo 1.24.7) mediante la LC-MS preparativa quiral (III); b) preparado a partir de la amina enantioméricamente pura correspondiente de la estructura 1, que ha sido aislada por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente por la LC-MS preparativa (I); c) preparado a partir de la correspondiente amina enantioméricamente pura de la estructura 1, que ha sido aislada por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente mediante la LC-MS preparativa (IV); d) preparado a partir de la amina enantioméricamente pura correspondiente de la estructura 1, la cual ha sido aislada por separación quiral de la mezcla racémica correspondiente mediante la LC-MS preparativa (II);

45 Síntesis de aldehídos de Estructura 3

Aldehído 1: 4-Cloro-2-fluorobenzaldehído

(4-Cloro-2-fluorofenil)metanol

50 A una solución de ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico (300 mg) en THF (15 mL) se agregó a 0°C LiAlH₄ (130 mg). La suspensión se agitó a 0°C durante 16h. La mezcla de la reacción se diluyó con EA y solución ac. de tartrato de potasio sodio y se agitó durante 1h a rt. Las capas se separaron y la fase org. se lavó adicionalmente con agua. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: DCM, solvente B: amoníaco 3N en MeOH, gradiente en %B: 0 a 5, velocidad de flujo: 6.0 mL/min) para proporcionar 224 mg de aceite incoloro. LC-MS (A) t_R = 0.68 min; [M+H]⁺: no visible.

60 4-Cloro-2-fluorobenzaldehído

A una solución de (4-cloro-2-fluorofenil)metanol (222 mg) en MeCN (20 mL) se agregó MnO₂ (480 mg). La mezcla se agitó durante 24h. La mezcla se filtró sobre celita, la capa org. se secó

sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El aldehído en bruto se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (A): t_R = 0.76 min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 2: 4-ciclopropil-2-fluorobenzaldehído

5

4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo

Una solución de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzofilo (15 mL) en MeOH (200 mL) se agitó a rt durante 18 h. La mezcla de la reacción se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con DCM y NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron, la capa ac. se extrajo con DCM, las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (25 g de un sólido blanco) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (A) t_R = 0.84 min; [M+H]⁺: no visible.

15

4-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (25 g) en THF (500 mL) se le agregaron ciclopropiltrifluoroborato de potasio (15.9 g), carbonato de cesio (105 g) y agua (50 mL). La solución se desgasificó bajo argón y se agregó finalmente aducto de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen) dicloropaladio (II) diclorometano (8.8 g). La mezcla de la reacción se agitó a 70°C durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y TBME, las capas se separaron. La capa ac. se extrajo con TBME y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 350g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 20, velocidad de flujo: 100 mL/min) para proporcionar 19.2 g de aceite amarillo. LC-MS (A) t_R = 0.87 min; [M+H]⁺: 195.45.

20

25

4-ciclopropil-2-fluorobenzaldehído

30

Este aldehído ha sido preparado a partir de 4-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento de reducción/ oxidación descrito para el aldehído 1. LC-MS (A): t_R = 0.83 min; [M+H]⁺: no visible.

35

Aldehído 3: 5-ciclopropil-3-fluoropicolinaldehído

Este aldehído ha sido preparado a partir de (5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1. LC-MS (A): t_R = 0.68 min; [M+H]⁺: 166.25.

40

Aldehído 4: 6-Cloro-2-fluoronicotinaldehído

A una solución de diisopropilamina (5.26 mL) en THF (70 mL) se agregó a -78°C nBuLi 1.6M en hexano (21.6 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min. Se agregó por goteo 2-Cloro-6-fluoropiridina (3.5 g) en THF (36 mL) a -78°C durante 1h bajo nitrógeno a la mezcla previa y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1.5 h. Se agregó DMF (4.12 mL) por goteo durante 1h y la mezcla de la reacción se agitó 1.5h adicionales. Se agregó lentamente HCl 2M en éter dietílico (45 mL) a -78°C, se agregó agua (30 mL) y las capas se separaron. La fase ac. se extrajo con EA y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (4.4 g de un sólido naranja) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. GC-MS (A): t_R = 1.55 min; [M+H]⁺: 159.80.

45

50

Aldehído 5: 4-((Dimetilamino)metil)tiazol-2-carbaldehído

55

4-Bromo-2-(dimetoximetil)tiazol

A una solución de 4-bromotiazol-2-carboxaldehído (200 mg) en MeOH (3.5 mL) se le agregó trimetilortoformiato (0.57 mL) y PTSA (165 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaOH ac. 1N y NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 1, velocidad de flujo: 7 mL/min) para proporcionar 178 mg de aceite amarillo. LC-MS

60

(A) $t_R = 0.71$ min; $[M+H]^+$: 238.09.

2-(Dimetoximetil)tiazol-4-carbaldehído

5 A una solución de 4-bromo-2-(dimetoximetil)tiazol en éter dietílico (3 mL) se agregó a -78°C nBuLi 1.6M en hexano (0.55 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. Se agregó por goteo DMF (0.57 mL) en éter dietílico (1 mL) y la mezcla de la reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con NH_4Cl ac. sat. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 1, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 39 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A) $t_R = 0.55$ min; $[M+H]^+$: 188.09.

1-(2-(Dimetoximetil)tiazol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina

15 A una solución de 2-(dimetoximetil)tiazol-4-carbaldehído (39 mg) en MeOH (1 mL) se agregó dimetilamina en etanol (0.038 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. Se agregó borohidruro sódico (12 mg) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se diluyó con NaOH ac. 1N y EA, las capas se separaron y la capa ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (31 mg de un aceite amarillo) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (A) $t_R = 0.41$ min; $[M+H]^+$: 217.04.

4-((Dimetilamino)metil)tiazol-2-carbaldehído

25 A una solución de 1-(2-(dimetoximetil)tiazol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (31 mg) en THF (2.7 mL) se agregó a 0°C HCl ac. 1N (0.39 mL). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con NaOH ac. 1N y EA, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (47 mg de un aceite amarillo) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (A) $t_R = 0.17$ min; $[M+H]^+$: 171.20.

Aldehído 6: 4-(Hidroximetil)tiufen-2-carbaldehído

5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiufen-3-carbaldehído

35 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-(4-bromotien-2-il)-1,3-dioxolano de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (segundo paso). LC-MS (A): $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+$: no visible.

5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiufen-3-il)metanol

45 A una solución de 5-(1,3-dioxolan-2-il)tiufen-3-carbaldehído (425 mg) en MeOH (2 mL) se agregó a 0°C NaBH_4 (96 mg). La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 10 min y rt durante 30 min. La mezcla se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con EA y se lavó con NaCl ac. sat. La capa org. se secó sobre MgSO_4 , se separó por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 14, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 230 mg de un aceite incoloro. LC-MS (A) $t_R = 0.51$ min; $[M+H]^+$: 187.33.

4-(Hidroximetil)tiufen-2-carbaldehído

55 Este aldehído ha sido preparado a partir de (5-(1,3-dioxolan-2-il)tiufen-3-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 4). LC-MS (A): $t_R = 0.44$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Aldehído 7: 5-formiltiufen-3-carboxilato de metilo

5-(1,3-dioxolan-2-il)tiufen-3-carboxilato de metilo

60 A una solución de 2-(4-bromotien-2-il)-1,3-dioxolano (5 g) en éter dietílico (200 mL) se agregó a -78°C nBuLi 1.6M en hexano (16 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante

15 min. Se agregó por goteo cloroformiato de metilo (16.6 mL) y la mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 1h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con NH_4Cl ac. sat. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 5, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 2.89 g de un aceite incoloro. LC-MS (A) $t_R = 0.72$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.85.

5-formiltiofen-3-carboxilato de metilo

Este aldehído ha sido preparado a partir de 5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 4). LC-MS (A): $t_R = 0.66$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: no visible.

Aldehído 8: 5-formilfuran-2-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 5-formil-2-furancarboxílico (180 mg) en DMF (4 mL) se agregó a 0°C NaH (68 mg). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante 30 min. Se agregó yodometano (0.17 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con HCl ac. 1N y EA. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 10g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 2, velocidad de flujo: 12 mL/min) para proporcionar 140 mg de un sólido blanco. LC-MS (A) $t_R = 0.57$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: no visible.

Aldehído 9: 3-Fluorotiofen-2-carbaldehído

Este aldehído ha sido preparado a partir de ácido 3-fluoro-2-tiofencarboxílico de acuerdo con los procedimientos de reducción/oxidación descritos para el aldehído 1. LC-MS (A): $t_R = 0.59$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: no visible.

Aldehído 10: 4-Fluoro-5-formil-N-metiltiofen-2-carboxamida

2-(3-Fluorotiofen-2-il)-1,3-dioxano

A una solución de 3-fluorotiofen-2-carbaldehído (7.3 g) en dioxano (80 mL) se le agregaron 1,3-propandiol (36.5 mL), tamiz molecular 4A (20 g) y PTSA (3.84 g). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se separó por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con Na_2CO_3 ac. sat. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Flash Master, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 20, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 6.95 g de aceite amarillo. GC-MS (A) $t_R = 2.20$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.20.

ácido 5-(1,3-Dioxan-2-il)-4-fluorotiofen-2-carboxílico

A una solución de 2-(3-fluorotiofen-2-il)-1,3-dioxano (500 mg) en THF (13 mL) se agregó a -78°C $t\text{BuLi}$ 1.7M en pentano (2.34 mL). La mezcla se agitó a -40°C durante 1h. La solución se agregó bajo nitrógeno mediante una jeringa en hielo seco recientemente triturado. La mezcla de la reacción se agitó a -40°C durante 1h y a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con EA y HCl ac. 2 N para mantener pH ácido. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 352 mg de sólido blanco. LC-MS (A) $t_R = 0.66$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: no visible.

5-(1,3-Dioxan-2-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida

A una solución de ácido 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-fluorotiofen-2-carboxílico (303 mg) en tolueno (6.5 mL) bajo nitrógeno se le agregaron unas pocas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0.17 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó en DCM (6.5 mL). Se agregaron metilamina 2M en THF (3.3 mL) y DIPEA (0.67

mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt bajo nitrógeno durante 1h. La mezcla se diluyó con DCM y NaCl ac. sat., las capas se separaron y la fase ac. se lavó con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 186 mg de sólido blanco. LC-MS (A) t_R = 0.63 min; [M+H]⁺: 246.04.

4-Fluoro-5-formil-N-metiltiofen-2-carboxamida

A una solución de 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida (186 mg) en dioxano (4 mL) y agua (4 mL) se agregó PTSA (144 mg). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante 48 h. La mezcla se diluyó con EA y NaHCO₃ ac. sat., las capas se separaron y la capa ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El compuesto en bruto (158 mg de un sólido blanco) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (A) t_R = 0.55 min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 11: 4-fluoro-5-formil-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida

5-(1,3-Dioxan-2-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida

Esta amida ha sido preparada a partir de ácido 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-fluorotiofen-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 10 (paso 3.) usando dimetilamina 2M en THF en lugar de metilamina. LC-MS (A): t_R = 0.67 min; [M+H]⁺: 260.05.

4-Fluoro-5-formil-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida

Este aldehído ha sido preparado a partir de 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 10 (paso 3.). LC-MS (A): t_R = 0.59 min; [M+H]⁺: 202.19.

Aldehído 12: 2-formiltiazol-4-carboxilato de etilo

2,2-Dietoxietantioamida

A una solución de dietoxiacetonitrilo (10.8 mL) en EtOH (455 mL) se agregó sulfuro de amonio (330 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua y EA, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El compuesto en bruto (11.01 g de un sólido beige) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (B) t_R = 0.53 min; [M+H]⁺: no visible.

2-(dietoximetil)tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2,2-dietoxietantioamida (9 g) en EtOH (90 mL) se le agregó tamiz molecular 3A (22 g) y etilbromopiruvato (6.8 mL). La mezcla de la reacción se agitó bajo reflujo durante 6.5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con EA. El tamiz molecular se separó por filtración y se lavó con EA. La capa org. se lavó con NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó al vacío. El compuesto en bruto (14.3 g de un aceite marrón) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (B) t_R = 0.82 min; [M+H]⁺: 260.12.

2-formiltiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2-(dietoximetil)tiazol-4-carboxilato de etilo (1 g) en acetona (70 mL) se agregó HCl ac. 1N (9.2 mL). La mezcla de la reacción se agitó bajo reflujo durante 4 h. La mezcla se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con EA y NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron, la capa ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El compuesto en bruto (715 mg de un sólido amarillo) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (A) t_R = 0.63 min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 13: 2-formiltiazol-5-carboxilato de metilo

2-viniltiazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 2-bromotiazol-5-carboxilato de metilo (1 g) en dioxano (10 mL) se le agrego tributil(vinil)estaño (1.45 mL), 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (50 mg) y tetrakis(trifenil fosfina)paladio (260 mg). La mezcla de la reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La suspensión se separó por filtración y se lavó con EA. La capa org. se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 4, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 696 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A) t_R = 0.71 min; [M+H]⁺: 170.06.

2-formiltiazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 2-viniltiazol-5-carboxilato de metilo (695 mg) en dioxano (48 mL) y agua (12 mL) se le agregaron peryodato sódico (3.51 g), tetróxido de osmio (0.74 mL) y 2,6-lutidina (0.97 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y EA, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 5, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 434 mg de un sólido marrón. LC-MS (A) t_R = 0.42 min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 14: 2-formiloxazol-4-carboxilato de etilo

(E)- 2-estiriloxazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de cinamamida (1 g) y NaHCO₃ (2.49 g) en THF (20 mL) se le agregó etilbromopiruvato (1.38 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de celita y se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con THF (50 mL) y se agregó por goteo TFAA (3.3 mL) a rt durante toda la noche. La mezcla se templó con NaHCO₃ ac. sat. (150 mL), las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 5, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 812 mg de un sólido blanco. LC-MS (A) t_R = 0.88 min; [M+H]⁺: 244.83.

2-formiloxazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2-estiriloxazol-4-carboxilato de etilo (160 mg) en dioxano (7.5 mL) y agua (2.3 mL) se agregó lentamente peryodato sódico (563 mg), tetróxido de osmio (0.12 mL) y 2,6-lutidina (0.15 mL). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante 48 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 5, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 434 mg de un sólido marrón. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5 g, solvente: DCM, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 102 mg de un sólido amarillo. LC-MS (A) t_R = 0.39 min; [M+H]⁺: no visible; [M+H+H₂O]: 188.22.

Aldehído 15: 5-formiltiazol-2-carboxilato de etilo

2-Bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol

A una solución de 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxaldehído (5 g) en tolueno (60 mL) se le agregaron etilenglicol anhidro (4 mL) y PTSA (326 mg). La mezcla de la reacción se agitó bajo reflujo durante 2 h con un aparato Dean-Stark. La mezcla se diluyó con Na₂CO₃ al 20% en agua y EA, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 2, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 3.42 g de un aceite amarillo. LC-MS (A) t_R = 0.68 min; [M+H]⁺: 235.33.

5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 2-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol (3.42 g) en THF (35 mL) se agregó

a -78°C nBuLi 1.6M en hexano (11.8 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. La solución se agregó a una sol. de cloroforniato de etilo (3.46 mL) en THF (35 mL) mediante una cánula bajo argón a -78°C y la mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 15 min. La mezcla se diluyó con NH_4Cl ac. sat. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 15, velocidad de flujo: 35 mL/min) para proporcionar 961 mg de un aceite incoloro. LC-MS (A) $t_R = 0.69$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.09.

10 *5-formiltiazol-2-carboxilato de etilo*

Este aldehído ha sido preparado a partir de 5-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol-2-carboxilato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 4). LC-MS (A): $t_R = 0.63$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186.23.

15 **Aldehído 16: 3-Fluoro-5-metilpicolinaldehído**

Este aldehído ha sido preparado a partir de (3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1. LC-MS (A): $t_R = 0.55$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 140.06.

20 **Aldehído 17: 5-Cloro-3-fluoropicolinaldehído**

5-cloro-3-fluoropicolinato de metilo

25 A una solución de ácido 5-cloro-3-fluoropiridin-2-carboxílico (6 g) en MeOH (120 mL) se agregó (trimetilsilil)diazometano 2M en éter dietílico (48.6 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1h. La mezcla se evaporó al vacío. El compuesto en bruto (5.65 g de un sólido marrón) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (A) $t_R = 0.64$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.19.

30 *(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)metanol*

A una solución de 5-cloro-3-fluoropicolinato de metilo (1.05 g) en THF (25 mL) se agregó a 0°C borohidruro de litio 2M en THF (5.6 mL). La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 1h. La mezcla se diluyó con NaHCO_3 ac. sat. y EA, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 0 a 5, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 2.70 g de un sólido amarillo. LC-MS (A) $t_R = 0.50$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 161.95.

40 *5-Cloro-3-fluoropicolinaldehído*

Este aldehído ha sido preparado a partir de (5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1. LC-MS (A): $t_R = 0.59$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: no visible.

45 **Aldehído 18: 5-Formil-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida**

2-Bromo-5-(1,3-dioxan-2-il)tiazol

50 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 15 usando 1,3-propandiol en lugar de etilenglicol. LC-MS (A): $t_R = 0.72$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 251.87.

55 *ácido 5-(1,3-Dioxan-2-il)tiazol-2-carboxílico*

A una solución de 2-bromo-5-(1,3-dioxan-2-il)tiazol (535 mg) en éter dietílico (10 mL) se agregó a -78°C nBuLi 1.6M en hexano (1.5 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. Se burbujeó CO_2 (gas) en la solución bajo nitrógeno a -78°C durante 30 min. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1N y se diluyó con TBME, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con TBME. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El compuesto en bruto (159 mg de un sólido blanco) se utilizó sin purificación en el paso siguiente. LC-MS (A) $t_R = 0.46$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.12 (contiene 5-(1,3-dioxan-2-il)tiazol:

60

LC-MS (A) t_R = 0.53 min; $[M+H]^+$: 171.93.

5-(1,3-Dioxan-2-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida

5 A una solución de ácido 5-(1,3-dioxan-2-il)tiazol-2-carboxílico (159 mg) en DMF (3 mL) se le agregó PyBOP (404 mg), dimetilamina 2M en THF (0.93 mL) y DIPEA (0.38 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con EA y NH_4Cl ac. sat., las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con $NaCl$ ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 0, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 205 mg de un aceite naranja. LC-MS (A) t_R = 0.63 min; $[M+H]^+$: 243.06 (contiene trazas de 5-(1,3-dioxan-2-il)tiazol: LC-MS (A) t_R = 0.54 min; $[M+H]^+$: 172.10.)

15 *5-Formil-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida*

Este aldehído ha sido preparado a partir de 5-(1,3-dioxan-2-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (último paso). LC-MS (A): t_R = 0.54 min; $[M+H]^+$: 185.25 (contiene trazas de tiazol-5-carbaldehído: LC-MS (A) t_R = 0.40 min; $[M+H]^+$: no visible.)

Aldehído 19: 1-Etil-3-(2-formiltiazol-4-il)urea

4-(3-etilureido)tiazol-2-carboxilato de etilo

25 A una solución de 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1 g) en DMF (28 mL) se le agregó etilisocianato (1.24 g) y DIPEA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla de la reacción se evaporó al vacío, se diluyó con agua y DCM, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con DCM. Las capas org. combinadas se lavaron con $NaCl$ ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$ se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 25g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 0 a 5, velocidad de flujo: 35 mL/min) para proporcionar 1.4 g de un sólido amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.65 min; $[M+H]^+$: 244.83.

35 *1-Etil-3-(4-formiltiazol-2-il)urea*

A una solución de 4-(3-etilureido)tiazol-2-carboxilato de etilo (1.4 g) en THF (800 mL) se agregó LAH (368 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1h 30. Se agregó agua, seguido por 20% $NaOH$ ac. y finalmente agua. La mezcla se agitó a rt durante 30 min y se filtró sobre celita. La solución se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 2 a 15, velocidad de flujo: 15 mL/min) para proporcionar 248 mg de un sólido amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.52 min; $[M+H]^+$: 200.11.

45 **Aldehído 20: 4-(3-Metoxioxetan-3-il)tiofen-2-carbaldehído**

3-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-3-il)oxetan-3-ol

50 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-(4-bromotien-2-il)-1,3-dioxolano de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 usando oxetan-3-ona en lugar de DMF (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.52 min; $[M+H]^+$: no visible.

2-(4-(3-Metoxioxetan-3-il)tiofen-2-il)-1,3-dioxolano

55 Este compuesto ha sido preparado a partir de 3-(5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-il)oxetan-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 8. LC-MS (A): t_R = 0.66 min; $[M+H]^+$: 242.80.

4-(3-Metoxioxetan-3-il)tiofen-2-carbaldehído

60 Este aldehído ha sido preparado a partir de 2-(4-(3-metoxioxetan-3-il)tiofen-2-il)-1,3-dioxolano de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 4.). LC-MS (A): t_R =

0.60 min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 21: 5-Formil-N-metilfuran-2-carboxamida

5 Este aldehído ha sido preparado a partir de ácido 5-formil-2-furancarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 18 (paso 3.). LC-MS (A): t_R = 0.44 min; [M+MeCN]⁺: 195.26.

Aldehído 22: etil(5-formil-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbamato de Terc-butilo

10

N-Etil-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-amina

15 A una solución de 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-amina (500 mg) en Metanol (10 mL) se le agregó acetaldehído anhidro (0.26 mL) y cianoborohidruro de sodio (368 mg). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante 2h30. La mezcla se diluyó con EA y NaOH ac. 1N, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: DCM, solvente B: NH₃ 7N en MeOH, gradiente en %B: 1, velocidad de flujo: 12 mL/min) para proporcionar 230 mg de un sólido marrón. LC-MS (A) t_R = 0.38 min; [M+H]⁺: 140.33.

20

(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)(etil)carbamato de terc-butilo

25 A una solución de *N*-etil-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-amina (230 mg) en DCM (2 mL) se agregó di-*tert*-butil-dicarbonato (433 mg). La solución se enfrió hasta 0°C y se agregó lentamente DIPEA (0.43 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM y HCl ac. 1N, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 10g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 0 a 3, velocidad de flujo: 7 mL/min) para proporcionar 350 mg de un aceite naranja. LC-MS (A) t_R = 0.79 min; [M+H]⁺: 240.30.

30

Etil(5-formil-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo

35 A una solución de TMEDA (0.27 mL) en THF (2.5 mL se agregó bajo Argón a -60°C nBuLi 1.6 M en hexano (1.10 mL). La mezcla se agitó a -20°C durante 1 h. Se agregó por goteo una solución de (1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)(etil)carbamato de terc-butilo (350 mg) en THF (2.5 mL) a -70°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 30 min y DMF (0.23 mL) en THF (2 mL) se agregó lentamente a -70°C. La mezcla de la reacción se agitó a -60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y agua, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 10, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 50 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A) t_R = 0.84 min; [M+H]⁺: 268.37.

40

45

Aldehído 23: 2,4-Difluorobenzaldehído

2,4-difluorobenzoato de metilo

50 Este éster ha sido preparado a partir de ácido 2,4-difluorobenzoico de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 8. LC-MS (A): t_R = 0.77 min; [M+H]⁺: no visible.

2,4-Difluorobenzaldehído

55 Este aldehído ha sido preparado a partir de 2,4-difluorobenzoato de metilo de acuerdo con los procedimientos de reducción/oxidación descritos para el aldehído 1. LC-MS (A): t_R = 0.69 min; [M+H]⁺: no visible.

Aldehído 24: 2-Metilthiazol-5-carbaldehído

60

Este aldehído ha sido preparado a partir de (2-metil-1,3-thiazol-5-il) metanol de acuerdo con el procedimiento de oxidación descrito para el aldehído 1. LC-MS (A): t_R = 0.50 min; [M+H]⁺:

128.26.

Aldehído 25: 4-(Difluorometoxi)-2-fluorobenzaldehído

5 Este aldehído ha sido preparado a partir de 4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento de oxidación descrito para el aldehído 1. LC-MS (A): $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Aldehído 26: N,N-Dietil-4-fluoro-5-formiltiofen-2-carboxamida

10

5-(1,3-dioxan-2-il)-N,N-dietil-4-fluorotiofen-2-carboxamida

15 A una solución de ácido 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-fluorotiofen-2-carboxílico (605 mg) en DMF (10 mL) se agregó TBTU (878 mg). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. Se agregaron dietilamina (0.54 mL) y DIPEA (1.34 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. Se agregó TBTU (870 mg) y la mezcla de la reacción se agitó a rt durante 5 h. La mezcla se diluyó con EA y agua, las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 25, velocidad de flujo: 15 mL/min) para proporcionar 520 mg de un aceite incoloro. LC-MS (A) $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+$: 288.07.

N,N-Dietil-4-fluoro-5-formiltiofen-2-carboxamida

25 Este aldehído ha sido preparado a partir de 5-(1,3-dioxan-2-il)-N,N-dietil-4-fluorotiofen-2-carboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.73$ min; $[M+H]^+$: 230.13.

Aldehído 27: 5-(3-metoxioxetan-3-il)tiazol-2-carbaldehído

30

5-Bromo-2-viniltiazol

35 A una solución de 2,5-dibromotiazol (1 g) en dioxano (20 mL) se le agregaron tributil(vinil)estaño (1.32 mL), 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (46 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (238 mg). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se filtró y evaporó al vacío. El residuo se diluyó con tolueno y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 1, velocidad de flujo: 15 mL/min) para proporcionar 208 mg de un aceite naranja. LC-MS (A) $t_R = 0.76$ min; $[M+H]^+$: no visible.

40

3-(2-Viniltiazol-5-il)oxetan-3-ol

45 Este compuesto ha sido preparado a partir de 5-bromo-2-viniltiazol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 20 (paso 1.). (LC-MS (A): $t_R = 0.51$ min; $[M+H]^+$: 184.23.

5-(3-metoxioxetan-3-il)-2-viniltiazol

50 Este compuesto ha sido preparado a partir de 3-(2-viniltiazol-5-il)oxetan-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 20 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.65$ min; $[M+H]^+$: 198.22.

5-(3-metoxioxetan-3-il)tiazol-2-carbaldehído

55 Este aldehído ha sido preparado a partir de 5-(3-metoxioxetan-3-il)-2-viniltiazol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 13 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.58$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Aldehído 28: 4-Fluoro-5-formiltiofen-2-carbonitrilo

60

5-(1,3-dioxan-2-il)-4-fluorotiofen-2-carboxamida

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído

26 (paso 1.) a partir de ácido 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-fluorotiofen-2-carboxílico usando amoníaco en lugar de dietilamina. LC-MS (A): $t_R = 0.58$ min; $[M+H]^+$: 232.10.

5 *5-(1,3-Dioxan-2-il)-4-fluorotiofen-2-carbonitrilo*

Este compuesto ha sido preparado a partir de 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-fluorotiofen-2-carboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1.63.1 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+$: no visible.

10 *4-Fluoro-5-formiltiofen-2-carbonitrilo*

Este aldehído ha sido preparado a partir de 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-fluorotiofen-2-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 5.). LC-MS (A): $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+$: no visible.

15 **Aldehído 29: 4-(2-Hidroxipropan-2-il)tiofen-2-carbaldehído**

2-(5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-il)propan-2-ol

20 Este compuesto ha sido preparado a partir de (2-(2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 6 (paso 1.) usando acetona en lugar de DMF. LC-MS (A): $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+$: 215.34.

25 *4-(2-Hidroxipropan-2-il)tiofen-2-carbaldehído*

Este aldehído ha sido preparado a partir de 2-(5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-il)propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.57$ min; $[M+H]^+$: no visible.

30 **Aldehído 30: 2-Etil-4-metiltiazol-5-carbaldehído**

Este compuesto ha sido preparado a partir de (2-etil-4-metiltiazol-5-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+$: 156.11.

35 **Aldehído 31: 2-Isopropil-4-metiltiazol-5-carbaldehído**

2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo

40 Este compuesto ha sido preparado a partir de ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 17 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+$: 200.21.

45 *(2-Isopropil-4-metiltiazol-5-il)metanol*

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 23 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.41$ min; $[M+H]^+$: 172.01.

50 *2-Isopropil-4-metiltiazol-5-carbaldehído*

Este compuesto ha sido preparado a partir de (2-isopropil-4-metiltiazol-5-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.71$ min; $[M+H]^+$: 170.23.

55 **Aldehído 32: 2,5-Difluoro-4-metilbenzaldehído**

60 Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-bromo-2,5-difluoro-4-metilbenceno de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 2.) usando THF en lugar de Et₂O como solvente. LC-MS (A): $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Aldehído 33: 5-Fluoro-3-metilpicolinaldehído

Este compuesto ha sido preparado a partir de (5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+$: 140.31.

5 **Aldehído 34: 4-Metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-carbaldehído**

Este compuesto ha sido preparado a partir de (4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+$: no visible

10

Aldehído 35: 2-Fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzaldehído

4-(dimetoximetil)-3-fluorobenzoato de metilo

15

Este compuesto ha sido preparado a partir de 3-fluoro-4-formilbenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+$: no visible.

20

2-(4-(Dimetoximetil)-3-fluorofenil)propan-2-ol

25

A una solución de 4-(dimetoximetil)-3-fluorobenzoato de metilo (400 mg) a -78°C se le agregó bromuro de metilmagnesio 3M en Et_2O (730 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con sal de rochelle, EA y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 5 a 15, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 330 mg de un aceite amarillento. LC-MS (A): $t_R = 0.71$ min; $[M+H]^+$: no visible.

30

2-Fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzaldehído

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-(4-(dimetoximetil)-3-fluorofenil)propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+$: no visible.

35

Aldehído 36: 2-Fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)benzaldehído

1-(Dimetoximetil)-2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno

40

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-(4-(dimetoximetil)-3-fluorofenil)propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 8. LC-MS (A): $t_R = 0.85$ min; $[M+H]^+$: no visible.

45

2-Fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)benzaldehído

Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-(dimetoximetil)-2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.80$ min; $[M+H]^+$: no visible.

50

Aldehído 37: 2-Fluoro-4-(metoximetil)benzaldehído

(4-(Dimetoximetil)-3-fluorofenil)metanol

55

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-(4-(dimetoximetil)-3-fluorofenil)propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+$: no visible.

1-(Dimetoximetil)-2-fluoro-4-(metoximetil)benceno

60

Este compuesto ha sido preparado a partir de (4-(dimetoximetil)-3-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 36 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+$: no visible.

2-Fluoro-4-(metoximetil)benzaldehído

Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-(dimetoximetil)-2-fluoro-4-(metoximetil)benzoceno de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 4.). LC-MS (A): t_R = 0.71 min; $[M+H]^+$: no visible.

Aldehído 38: 2-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)benzaldehído

Una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (200 mg), K_2CO_3 (592 mg) y 1-bromo-2-metoxietano en DMF (5 mL) se agitó a 60°C durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó a rt con DCM y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El aceite marrón en bruto (330 mg) se utilizó en el paso siguiente sin purificación LC-MS (A): t_R = 0.72 min; $[M+H]^+$: 199.15.

Aldehído 39: 5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-3-carbaldehído

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.61 min; $[M+H]^+$: no visible.

Síntesis de aminas de Estructura 4**Amina 1: 2-(2-(Difluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il) etanamina***5-(Difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina*

Una solución de tiosemicarbazida (4.8 g) y difluoroacetnitrilo (4.0 g) en TFA (35 mL) se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat., K_2CO_3 ac. sat. y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por FC (solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 10 a 90%) para proporcionar 6.9 g de un sólido incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.40 min; $[M+H]^+$: 152.10.

2-(2-(Difluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)etanamina

Una mezcla de 5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (6.7 g) y 2-(4-bromo-3-oxobutil)isoindolin-1,3-diona (15.7 g) en EtOH (120 mL) se agitó a 78°C durante toda la noche. Se agregó monohidrato de hidrazina (10.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 min. La mezcla se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por FC (solvente A: DCM, solvente B: amoníaco 7N en MeOH, gradiente en %B: 0 a 4%) para proporcionar 4.7 g de un sólido amarillento. LC-MS (A): t_R = 0.42 min; $[M+H]^+$: 219.06.

Amina 2: 2-(2-(Fluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)etan-1-amina

Este compuesto ha sido preparado a partir de los materiales de partida correspondientes de acuerdo con el procedimiento descrito para la amina 1. LC-MS (A): t_R = 0.35 min; $[M+H]^+$: 201.10.

Amina 3: 2-(2-(Trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il) etan-1-amina*2-(2-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetato de etilo*

Una mezcla de 5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (50 g) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (121 mL) en EtOH (250 mL) se agitó a 100°C durante una semana. Aproximadamente 50% del solvente se evaporó al vacío. El sólido se separó por filtración y se lavó con EtOH. El producto en bruto (17 g de un sólido incoloro) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0.80 min; $[M+H]^+$: 280.02

2-(2-(Trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)etan-1-ol

A una solución de 2-(2-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetato de etilo (6

g) y CoCl_2 (5.6 g) en etanol (120 mL) y THF (90 mL) se agregó a 0°C NaBH_4 (2.5 g) y la mezcla se agitó a rt durante 23 h. Se agregó más NaBH_4 (0.82 g) y la mezcla se agitó durante 1.5 días. Se agregó NH_4Cl ac. sat. y la mezcla se agitó durante 25 min a rt. La mezcla se diluyó con 25% NH_4OH ac., agua y DCM. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 70g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 0 a 3, velocidad de flujo: 35 mL/min) para proporcionar 2.0 g de un sólido marrón. LC-MS (A): $t_R = 0.62$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238.05.

10 *2-(2-(Trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)etil metansulfonato*

15 A una solución de 2-(2-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)etan-1-ol (4.6 g) en DCM (50 mL) se agregó a 0°C DIPEA (5 mL) y 5 min después cloruro de metansulfonilo (1.8 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se diluyó con NH_4Cl ac. sat. y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (6.1 g de un aceite amarillento) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0.75$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.93.

20 *6-(2-Azidoetil)-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol*

25 Una mezcla de 2-(2-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il) etil metansulfonato (6.1 g) y azida de sodio (7.56 g) en DMF (60 mL) se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y EA. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (5.1 g de un aceite marrón) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0.83$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 263.02.

30 *2-(2-(Trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)etan-1-amina*

35 A una mezcla de 6-(2-azidoetil)-2-(trifluorometil)imidazo[2,1-b][1,3,4] tiadiazol (5.1 g) en THF (250 mL) se agregó agua (0.9 mL) y trifenilfosfina soportada en polímero (15.3). La mezcla se agitó a rt durante 19 h. Se agregó más trifenilfosfina soportada en polímero (2.5 g) y la mezcla se agitó durante 24 h. La mezcla se separó por filtración a través de celita y el solvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: DCM, solvente B: NH_3 3 N en MeOH, gradiente en %B: 1 a 5, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 2.7 g de un sólido beige. LC-MS (A): $t_R = 0.48$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.05.

40 **Síntesis de ácidos de Estructura 2**

Ácido 1: ácido 2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)acético

2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

45 A una solución de 2-etil-3-hidroxi-6-metilpiridina (2 g) en THF (40 mL) se agregó NaH (763 mg) en porciones a 0°C . Después de 30 min, se agregó bromoacetato de terc-butilo (2.15 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche a rt. La mezcla de reacción se diluyó con EA y NH_4Cl ac. sat.. Las capas se separaron y la fase org. se lavó con NaCl ac. sat.. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 5, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 3.90 g de un aceite incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0.61$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252.10.

Ácido 2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)acético

55 A una solución de 2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (3.90 g) en DCM (50 mL) se agregó TFA (14 mL) a 0°C y la reacción se agitó durante 2.5 h a rt. La mezcla se evaporó al vacío. El producto en bruto se lavó con Et_2O . El producto en bruto (3.9 g de un sólido blanco) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0.37$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 196.13.

60 **Ácido 2: ácido 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)acético**

4-Bromo-2-cloro-1-(metoximetoxi)benceno

A una solución de 4-bromo-clorofenol (1.1 g) en DCM (55 mL) se agregó a 0°C DIPEA (1.36 mL) y clorometil metil éter (0.44 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y durante toda la noche a rt. La mezcla de reacción se diluyó con EA y KHSO₄ ac. 1N. Las capas se separaron y la fase org. se lavó con agua y NaCl ac. sat.. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (1.43 g de un aceite incoloro) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0.90 min; [M+H]⁺: no visible.

4-(3-Cloro-4-(metoximetoxi)fenil)morfolina

Una solución de 4-bromo-2-cloro-1-(metoximetoxi)benceno (1.43 g), morfolina (0.65 mL), terc-butóxido de sodio (765 mg), 2-bifenil di-terc-butilfosfina (679 mg) y tris(dibencilidenacetone)dipaladio (52 mg) en tolueno (50 mL) se agitó bajo nitrógeno a 80°C durante 3h. La mezcla se filtró a través de celita y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Flash Master, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 4, velocidad de flujo: 15 mL/min) para proporcionar 1.18 g de un aceite amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.78 min; [M+H]⁺: 257.97.

Clorhidrato de 2-cloro-4-morfolinofenol

A una solución de 4-(3-cloro-4-(metoximetoxi)fenil)morfolina (900 mg) en EA (7 mL) y MeOH (1.8 mL) se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (1.7 mL) y la mezcla se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se evaporó al vacío. El aceite resultante se suspendió en éter dietílico y se sometió a sonicación. El sólido se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar 852 mg de un sólido beige. LC-MS (A): t_R = 0.54 min; [M+H]⁺: 214.01.

2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)acetato de terc-butilo

Este éster ha sido preparado a partir de clorhidrato de 2-cloro-4-morfolinofenol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 1.). LC-MS (A): t_R = 0.91 min; [M+H]⁺: 328.13.

Ácido 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi) acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.63 min; [M+H]⁺: 272.02.

Ácido 3: ácido 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)acético*2-Bromopiridin-3-il acetato*

Una solución de 2-bromo-3-piridinol (3 g) en anhídrido acético (90 mL) se agitó a 140 °C durante 5 min. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con DCM y NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con DCM y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 1 a 3, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 3.35 g de un aceite naranja. LC-MS (A): t_R = 0.67 min; [M+H]⁺: 216.95.

2-(2-(Trimetilsilil)etil)piridin-3-il acetato

A una solución de 2-bromopiridin-3-il acetato (3.32 g) en THF (90 mL) se le agregó trietilamina (11.8 mL), trimetilsililacetileno (6.9 mL), yoduro de cobre (150 mg) y dicloruro de bis(trifenil-fosfin)paladio(II) (1.62 g). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 35 min. La mezcla se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron, la fase org. se lavó con NH₄Cl ac. sat. y NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 70g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 6 a 40, velocidad de flujo: 35 mL/min) para proporcionar 2.78 g de un aceite marrón. LC-MS (A): t_R = 0.88 min; [M+H]⁺: 234.04.

2-Etilpiridin-3-ol

5 A una solución de 2-(2-(trimetilsilil)etil)piridin-3-il acetato (2.78 g) en THF (40 mL) se agregó a 0°C TBAF 1M en THF (18 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 50 min. La mezcla se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron, la fase org. se lavó con NH₄Cl ac. sat. y NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 1 a 4, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 0.77 g de un sólido amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.31 min; [M+H]⁺: 120.33.

10 *2-Etilpiridin-3-ol*

15 A una solución de 2-Etilpiridin-3-ol (0.77 g) en EtOH (10 mL) se agregó Platinoxid (IV) (110 mg). La mezcla de la reacción se agitó bajo hidrógeno a rt durante 1h 40. La mezcla se filtró a través de celita, se lavó con EtOH y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 0 a 7, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 0.995 g de un sólido amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.31 min; [M+H]⁺: 124.05.

20 *2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)acetato de Terc-butilo*

Este éster ha sido preparado a partir de 2-etilpiridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 1.). LC-MS (A): t_R = 0.59 min; [M+H]⁺: 238.19.

ácido 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)acético

25 Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi) acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.29 min; [M+H]⁺: 182.16.

Ácido 4: ácido 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acético

30 *2-Cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina*

35 A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-piridinol (5 g) en DCM (100 mL) se le agregó a 0°C DIPEA (5 mL) y clorometil metil éter (1.7 mL). La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se lavó con KHSO₄ ac. 1M. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con DCM y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 2, velocidad de flujo: 15 mL/min) para proporcionar 5.52 g de un aceite incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.83 min; [M+H]⁺: 299.99.

40 *4-(6-Cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina*

45 A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (5.95 g) en DMSO (100 mL) se le agregó morfolina (8.57 mL), yoduro de cobre (3.71 g), L-prolina (4.04 g) y carbonato de potasio (6.19 g). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaCl ac. sat. y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 2 a 5, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 4.14 g de un aceite incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.80 min; [M+H]⁺: 258.90.

50 *Clorhidrato de 2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-ol*

55 Este alcohol ha sido preparado a partir de 4-(6-cloro-5-(metoximetoxi) piridin-2-il)morfolina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (paso 3.). LC-MS (A): t_R = 0.62 min; [M+H]⁺: 215.14.

2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

60 Este éster ha sido preparado a partir de diclorhidrato de 2-cloro-6-morfolinopiridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 usando DMF en lugar de THF. LC-MS (A): t_R = 0.91 min; [M+H]⁺: 328.98.

ácido 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.66 min; $[M+H]^+$: 273.04.

Ácido 5: ácido 2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi)acético*6-Cloro-5-(metoximetoxi)-N-metilpiridin-2-amina*

Una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (1 g) en metilamina 40% en agua (35 mL) y cobre (106 mg) se agitó a 100°C durante 1h 45. La mezcla de reacción se diluyó con EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se recristalizó en EA y unas pocas gotas de Heptano para proporcionar 400 mg de un sólido marrón. LC-MS (A): t_R = 0.69 min; $[M+H]^+$: 203.20.

N-(6-Cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida

A una solución de 6-cloro-5-(metoximetoxi)-N-metilpiridin-2-amina (61 mg) en DCM (3 mL) se le agregaron anhídrido trifluoroacético (63 μ l) y DIPEA (103 μ l). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a rt durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con DCM y HCl ac. 1N. Las capas se separaron, la fase org. se lavó con agua y NaCl ac. sat. Las capas org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Flash Master, cartucho 2g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 5, velocidad de flujo: 6 mL/min) para proporcionar 76 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.84 min; $[M+H]^+$: 299.03.

2-Cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-ol

A una solución de N-(6-cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetamida (80 mg) en THF (1.5 mL) se agregó complejo de borano-sulfuro de metilo, 2M en THF (1.34 mL). La mezcla de la reacción se agitó a 50°C durante toda la noche. La mezcla se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con EA y NaOH ac. 1N. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El alcohol en bruto (72 mg) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0.80 min; $[M+H]^+$: 240.98.

2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

Este éster ha sido preparado a partir de 2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 1.). LC-MS (A): t_R = 0.99 min; $[M+H]^+$: 354.91.

Ácido 2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi) acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.80 min; $[M+H]^+$: 299.08.

Ácido 6: ácido 2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi) acético*4-(6-Cloro-3-fluoro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina*

A una solución de 4-(6-cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina (3 g) en THF (58 mL) se agregó por goteo a -78°C nBuLi 1.6M en hexano (8 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 1h. Se agregó N-fluorobencensulfonimida (4.48 g) y la mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 1h y luego a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Flash Master, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 10 a 20, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 112 mg de un

aceite amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0.85$ min; $[M+H]^+$: 277.02.

Clorhidrato de 2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-ol

5 Este alcohol ha sido preparado a partir de 4-(6-cloro-3-fluoro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (paso 3.). LC-MS (A): $t_R = 0.69$ min; $[M+H]^+$: 233.04.

2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

10 Este éster ha sido preparado a partir de clorhidrato de 2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+$: 347.04.

15 *ácido 2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acético*

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.70$ min; $[M+H]^+$: 291.08.

20 **Ácido 7: ácido 2-((2-cloro-4-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi) acético**

4-(6-Cloro-4-fluoro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina

25 Este compuesto ha sido aislado como segundo producto mediante la síntesis de 4-(6-cloro-3-fluoro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+$: 277.07.

Clorhidrato de 2-Cloro-4-fluoro-6-morfolinopiridin-3-ol

30 Este alcohol ha sido preparado a partir de 4-(6-cloro-4-fluoro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (paso 3.). LC-MS (A): $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+$: 233.05.

2-((2-cloro-4-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

35 Este éster ha sido preparado a partir de clorhidrato de 2-cloro-4-fluoro-6-morfolinopiridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+$: 347.05.

40 *Ácido 2-((2-cloro-4-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acético*

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-4-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.69$ min; $[M+H]^+$: 291.03.

45 **Ácido 8: ácido 2-((2-Cloro-3,4-difluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acético**

4-(6-Cloro-3,4-difluoro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina

50 Este compuesto ha sido aislado como tercer producto mediante la síntesis de 4-(6-cloro-3-fluoro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+$: 295.08.

Clorhidrato de 2-Cloro-3,4-difluoro-6-morfolinopiridin-3-ol

55 Este alcohol ha sido preparado a partir de 4-(6-cloro-3,4-difluoro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)morfolina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (paso 3.). LC-MS (A): $t_R = 0.74$ min; $[M+H]^+$: 250.98.

2-((2-cloro-3,4-difluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

60 Este éster ha sido preparado a partir de clorhidrato de 2-cloro-3,4-difluoro-6-morfolinopiridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS

(A): $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+$: 364.99.

Ácido 2-((2-cloro-3,4-difluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acético

5 Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-3,4-difluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.74$ min; $[M+H]^+$: 309.09.

Ácido 9: ácido 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi) acético

10

2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

15 Este éster ha sido preparado a partir de 2-cloro-6-yodo-3-piridinol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+$: 369.66.

15

2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

20 A una solución de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (7.07 g) en DMF (150 mL) se le agregaron metansulfonamida (1.80 g), yoduro de cobre (550 mg), (trans)-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexandiamina (0.90 mL) y carbonato de potasio (5.3 g). La mezcla de la reacción se agitó a 100°C durante 1h45. La mezcla de la reacción se diluyó a rt con EA y NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 100g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 2 a 25, velocidad de flujo: 40 mL/min) para proporcionar 3.01 g de un sólido blanco. LC-MS (A): $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+$: 337.04.

25

Ácido 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acético

30 Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.53$ min; $[M+H]^+$: 281.06.

Ácido 10: ácido 2-((2-Cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi) acético

35

2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

40 Este éster ha sido preparado a partir de 2-cloro-6-(trifluorometil) piridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+$: 312.15.

40

Ácido 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acético

45 Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-(trifluorometil) piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.72$ min; $[M+H]^+$: 256.01.

45

Ácido 11: ácido 2-((2-cloro-6-cianopiridin-3-il)oxi)acético

50

ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico

55 A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (5.85 g) en tolueno (80 mL) bajo nitrógeno se agregó a -78°C nBuLi 1.6M en hexano (16 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. La mezcla de la reacción se vertió en CO₂ (s). Luego de la adición, se agregó NaOH ac. 1N (30 mL) y la capa ac. se extrajo con éter dietílico. Las capas se separaron, la fase ac. se acidificó a 0°C con HCl ac. 2 N hasta pH 1 y se lavó con DCM. La capa org. se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto (3.73 g de un sólido beige) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0.58$ min; $[M+H]^+$: 217.98.

55

60

6-Cloro-5-(metoximetoxi)picolinamida

A una solución de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico (3.6 g) en THF (80 mL) se le agregó a 0°C trietilamina (6 mL) y metilcloroformiato (3 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 30

5 min. Se agregó hidróxido de amonio 25% en agua (20 mL) y la mezcla de la reacción se agitó a rt durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron, la fase org. se lavó con NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 1 a 3, velocidad de flujo: 35 mL/min) para proporcionar 2.4 g de un sólido blanco. LC-MS (A): t_R = 0.63 min; [M+H]⁺: 217.03.

6-Cloro-5-(metoximetoxi)picolinonitrilo

10 A una solución de 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolinamida (2.4 g) en DCM (100 mL) se agregó reactivo Burgess (6 g). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron, la fase org. se lavó con agua y NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 20, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 1.72 g de un aceite incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.76 min; [M+H]⁺: no visible.

Clorhidrato de 6-Cloro-5-hidroxipicolinonitrilo

20 Este alcohol ha sido preparado a partir de 6-Cloro-5-(metoximetoxi) picolinonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (paso 3.). LC-MS (A): t_R = 0.60 min; [M+H]⁺: no visible.

2-((2-cloro-6-cianopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

25 Este éster ha sido preparado a partir de clorhidrato de 6-cloro-5-hidroxipicolinonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): t_R = 0.89 min; [M+H]⁺: no visible.

30 *Ácido 2-((2-Cloro-6-cianopiridin-3-il)oxi)acético*

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-cianopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.59 min; [M+H]⁺: no visible.

35 **Ácido 12: ácido 2-((2-Fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acético**

2-Fluoro-6-yodopiridin-3-ol

40 A una solución de 2-fluoro-3-hidroxipiridina (500 mg) en agua (22 mL) se le agregó carbonato de potasio (599 mg) y yodo (660 mg). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio ac. sat., luego HCl ac. 2 N y la mezcla se extrajo con EA. Las capas se separaron, la capa org. se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 10, velocidad de flujo: 15 mL/min) para proporcionar 220 mg de un sólido amarillo. GC-MS (A): t_R = 2.13 min; [M+H]⁺: 239.90.

2-((2-fluoro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de Terc-butilo

50 Este éster ha sido preparado a partir de 2-fluoro-6-yodopiridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): t_R = 0.92 min; [M+H]⁺: 353.76.

2-((2-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de Terc-butilo

55 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-fluoro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.88 min; [M+H]⁺: 313.27.

60 *Ácido 2-((2-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acético*

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R =

0.62 min; [M+H]⁺: 257.16.

Ácido 13: ácido 2-((2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acético

5 *2-Cloro-5-fluoro-6-yodopiridin-3-ol*

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 12 (paso 1.). LC-MS (A): t_R = 0.73 min; [M+H]⁺: 331.80.

10 *2-((2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de Terc-butilo*

Este éster ha sido preparado a partir de 2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): t_R = 0.96 min; [M+H]⁺: 387.88.

15 *Ácido 2-((2-Cloro-5-fluoro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acético*

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.73 min; [M+H]⁺: 331.80.

20 **Ácido 14: ácido 2-((2-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)acético**

2-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)acetato de Terc-butilo

25 Este éster ha sido preparado a partir de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): t_R = 0.88 min; [M+H]⁺: 262.10.

Ácido 2-((2-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)acético

30 Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.56 min; [M+H]⁺: 206.01.

Ácido 15: ácido 2-((2-Cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi) acético

35 *6-Cloro-5-(metoximetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida*

40 A una solución de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico (213 mg) en DMF (5 mL) se le agregó TBTU (330 mg), dimetilamina 2M en THF (0.46 mL) y DIPEA (0.5 mL). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante 15 min. La mezcla de la reacción se diluyó con EA y NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA, las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 35, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 220 mg de un sólido amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.64 min; [M+H]⁺: 245.08.

Clorhidrato de 6-cloro-5-hidroxi-N,N-dimetilpicolinamida

50 Este alcohol ha sido preparado a partir de 6-cloro-5-(metoximetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (paso 3.). LC-MS (A): t_R = 0.50 min; [M+H]⁺: 201.10.

2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

55 Este éster ha sido preparado a partir de clorhidrato de 6-cloro-5-hidroxi-N,N-dimetilpicolinamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): t_R = 0.80 min; [M+H]⁺: 315.09.

Ácido 2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acético

60 Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.51 min; [M+H]⁺: 258.96.

Ácido 16: ácido 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)acético*6-Cloro-5-(metoximetoxi)-N,N-dimetilpiridin-2-amina*

5

A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (1 g) en DMSO (17 mL) se le agregó dimetilamina 2M en THF (8.35 mL), yoduro de cobre (636 mg), L-prolina (692 mg) y carbonato de potasio (1.06 g). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaCl ac. sat. y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 10, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 556 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.82 min; [M+H]⁺: 217.34.

10

15

Clorhidrato de 2-Cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-ol

Este alcohol ha sido preparado a partir de 6-cloro-5-(metoximetoxi)-N,N-dimetilpiridin-2-amina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (paso 3.). LC-MS (A): t_R = 0.60 min; [M+H]⁺: 173.09.

20

2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

Este éster ha sido preparado a partir de clorhidrato de 2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-ol de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 4). LC-MS (A): t_R = 0.94 min; [M+H]⁺: 287.02.

25

Ácido 2-((2-Cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.67 min; [M+H]⁺: 231.25.

30

Ácido 17: ácido 2-((2-Cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)acético, sal sódica

35

2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de metilo

A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-piridinol (400 g) en THF (20 mL) se le agregó NaH (79 mg) y bromoacetato de metilo (0.16 mL). La mezcla de reacción se agitó en microondas a 100°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y NaCl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (525 mg de un aceite beige) se utilizó sin más purificación en el paso siguiente. LC-MS (A): t_R = 0.81 min; [M+H]⁺: 328.14.

40

45

2-((2-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)acetato de metilo

A una solución de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de metilo (200 mg) en DMSO (1 mL) se le agregó metilamina 2M en THF (0.37 mL), yoduro de cobre (116 mg), L-prolina (122 mg) y carbonato de potasio (194 mg). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaCl ac. sat. y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 40 mg de un sólido blanco. LC-MS (A): t_R = 0.69 min; [M+H]⁺: 230.99.

50

55

Ácido 2-((2-Cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)acético, sal sódica

A una solución de 2-((2-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)acetato de metilo (40 mg) en metanol (1 mL) se agregó NaOH ac. 1N (0.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1h. La mezcla se evaporó al vacío. El producto en bruto (48 mg de una sal blanca) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0.54 min; [M+H]⁺: 217.18.

60

Ácido 18: ácido 2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acético

3-Cloro-4-hidroxibenzonitrilo

5 A una solución de 3-cloro-4-metoxibenzonitrilo (4.25 g) en DCM (85 mL) se le agregó a –78°C por goteo sol. 1M de BBr₃ en DCM (50.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a –78°C durante 10 min y a RT durante toda la noche. La mezcla luego se agitó a 40°C durante 4.5d y se agregó más sol. de BBr₃ (26 mL) en el primer, segundo y tercer día respectivamente. La mezcla de reacción se templó cuidadosamente con agua, el precipitado sólido se separó por filtración. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con DCM y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 0 a 40, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 3.17 g de un aceite marrón. LC-MS (A): t_R = 0.68 min; [M+H]⁺: no visible.

2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetato de metilo

15 Este éster ha sido preparado a partir de 3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 17 (paso 1.). LC-MS (A): t_R = 0.79 min; [M+H]⁺: no visible.

Ácido 2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acético

20 Este ácido ha sido preparado a partir de 2-(2-cloro-4-cianofenoxi) acetato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 17 (paso 3.). LC-MS (A): t_R = 0.67 min; [M+H]⁺: no visible.

Ácido 19: ácido 2-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acético

25 Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 18 (pasos 2-3). LC-MS (A): t_R = 0.74 min; [M+H]⁺: no visible.

Ácido 20: ácido 2-((2-Cloropiridin-3-il)oxi)acético

30 Este compuesto se preparó a partir de 2-cloropiridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 18. LC-MS (A): t_R = 0.50 min; [M+H]⁺: 188.18.

Ácido 21: ácido 2-((6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-2-cloropiridin-3-il)oxi)acético*2-((6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-cloropiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo*

35 Este compuesto se preparó a partir de 2-((2-fluoro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 2.) usando 3,3-difluoroazetidina en lugar de morfolina y DMF en lugar de DMSO como solvente. LC-MS (A): t_R = 0.95 min; [M+H]⁺: 334.92.

Ácido 2-((6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-2-cloropiridin-3-il)oxi)acético

40 Este compuesto se preparó a partir de 2-((6-(3,3-difluoroazetidín-1-il) –2-fluoropiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.72 min; [M+H]⁺: 279.03.

Ácido 22: ácido 2-((2-Cloro-6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)oxi) acético

45 Este compuesto se preparó a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 15 usando metilamina en lugar de dimetilamina para el acoplamiento de amida. LC-MS (A): t_R = 0.53 min; [M+H]⁺: 318.19.

Ácido 23: ácido 2-((2-Cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi) acético*2-Cloro-6-(hidroximetil)piridin-3-ol*

50 Este compuesto se preparó a partir de 2-cloropiridin-3-ol (25 g) y NaHCO₃ (2.92 g) en agua (22.5 mL) se agregó a 90°C solución ac. de formaldehído al 37% en porciones (4x1.2 mL durante 6 h) y la mezcla se

agitó durante 26 h. Se agregó agua (20 mL) a rt seguido por la adición de sol. ac. 1N de HCl (100 mL) para mantener el pH=1. El precipitado sólido se separó por filtración. La fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El material en bruto (3.0 g) se utilizó en el paso siguiente sin purificación
 5 LC-MS (A): t_R = 0.48 min; [M+H]⁺: 160.20.

6-Cloro-5-hidroxicolinaldehído

Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-6-(hidroximetil)piridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el aldehído 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.70 min; [M+H]⁺: no visible.
 10

2-Cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-ol

A una solución de 6-cloro-5-hidroxicolinaldehído (530 mg) y morfolina (0.75 mL) en MeCN (40 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 g). La mezcla se agitó a RT durante 14.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: DCM, solvente B: NH₃ 7N en MeOH, gradiente en %B: 0.5, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 503 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.36 min; [M+H]⁺: 229.14.
 15
 20

ácido 2-((2-Cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-ol en 2 pasos de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): t_R = 0.37 min; [M+H]⁺: 287.12.
 25

Ácido 24: ácido 2-(2-Cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)acético

2-(2-cloro-4-formilfenoxi)acetato de terc-butilo
 30

A una solución de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (12.84 g) en MeCN se agregó NaI (1.23 g) y K₂CO₃ (12.47 g). La mezcla se agitó a 80°C durante 45 min. Se agregó bromoacetato de terc-butilo (8 g) por goteo y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 h. Luego de enfriamiento hasta RT la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El material en bruto se utilizó sin más purificación en el paso siguiente. LC-MS (A): t_R = 0.91 min; [M+H]⁺: no visible.
 35
 40

2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)acetato de terc-butilo

Este compuesto se preparó a partir de 2-(2-cloro-4-formilfenoxi) acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 23 (paso 3.). LC-MS (A): t_R = 0.65 min; [M+H]⁺: 342.18.
 45

Ácido 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)acético

Este compuesto se preparó a partir de 2-(2-cloro-4-(morfolinometil) fenoxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.44 min; [M+H]⁺: 286.15.
 50

Ácido 25: ácido 2-((4-Cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)oxi) acético

4-Cloro-5-metoxi-N,N-dimetilpirimidin-2-amina
 55

A una solución de 4-cloro-5-metoxi-N,N-dimetilpirimidin-2-amina (253 mg) en DMF (8 mL) se agregó a 0°C NaH (86 mg) en porciones. Después de 30 min se agregó MeI (0.25 mL) y la reacción se agitó a RT durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 10g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 8,
 60

velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 123 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.75 min; $[M+H]^+$: 188.25.

5 *4-Cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-5-ol*

Este compuesto se preparó a partir de 4-cloro-5-metoxi-N,N-dimetilpirimidin-2-amina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 18 (paso 1.). LC-MS (A): t_R = 0.58 min; $[M+H]^+$: 174.07.

10 *Ácido 2-((4-Cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)oxi)acético*

Este compuesto se preparó a partir de 4-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-5-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (paso 1. y 2.). LC-MS (A): t_R = 0.63 min; $[M+H]^+$: 232.04.

15 **Ácido 26: ácido 2-((6-Carbamoil-2-cloropiridin-3-il)oxi)acético**

6-cloro-5-(metoximetoxi)picolinato de metilo

20 A una solución de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico (1.63 g) en MeOH (60 mL) se agregó por goteo a RT una solución 2.0 M de trimetilsilildiazometano en hexano (18.8 mL). La mezcla se agitó a RT. Se agregaron otras dos porciones de solución de trimetilsilildiazometano: (1.9 mL después de 2h y 1.9 mL después de 3 h adicionales). 3h después de la última adición el solvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 9, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 1.3 g de un aceite amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.71 min; $[M+H]^+$: 232.09.

5-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetoxi)-6-cloropicolinato de metilo

30 Este compuesto se preparó a partir de 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolinato de metilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 2 (pasos 3. y 4.). LC-MS (A): t_R = 0.85 min; $[M+H]^+$: 302.16.

35 *2-((6-carbamoil-2-cloropiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo*

Una solución de 5-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetoxi)-6-cloropicolinato de *terc-butilo* (500 mg) en hidróxido de amonio ac. (10 mL) se agitó a 35°C durante 3.5 h. El precipitado sólido se separó por filtración y se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 10g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 70, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 430 mg de un sólido blanco. LC-MS (A): t_R = 0.78 min; $[M+H]^+$: 287.14.

Ácido 2-((6-Carbamoil-2-cloropiridin-3-il)oxi)acético

45 Este compuesto se preparó a partir de 2-((6-carbamoil-2-cloropiridin-3-il)oxi)acetato de *terc-butilo* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.49 min; $[M+H]^+$: 231.11.

50 **Ácido 27: ácido 2-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)acético**

Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-fluorofenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): t_R = 0.70 min; $[M+H]^+$: no visible.

55 **Ácido 28: ácido 2-(4-Fluoro-2-metilfenoxi)acético**

Este compuesto se preparó a partir de 4-fluoro-2-metilfenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): t_R = 0.70 min; $[M+H]^+$: no visible.

60 **Ácido 29: ácido 2-(2,4-difluorofenoxi)acético**

Este compuesto se preparó a partir de 2,4-difluorofenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): t_R = 0.64 min; $[M+H]^+$: no visible.

Ácido 30: ácido 2-(2-Cloro-4-(metilsulfonamido)fenoxi)acético

Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-yodofenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 9. LC-MS (A): $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Ácido 31: ácido 2-((2-Cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto se preparó a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi) de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.69$ min; $[M+H]^+$: 313.82.

Ácido 32: ácido 2-((2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto se preparó a partir de 2,6-dimetilpiridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): $t_R = 0.29$ min; $[M+H]^+$: 182.26.

Ácido 33: ácido 2-((2-Metilpiridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto se preparó a partir de 2-metilpiridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): $t_R = 0.18$ min; $[M+H]^+$: 168.22.

Ácido 34: ácido 2-((2-Fluoropiridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoropiridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): $t_R = 0.46$ min; $[M+H]^+$: 171.96.

Ácido 35: ácido 2-((2-(Trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acético*2-(Trifluorometil)piridin-3-ol*

A una solución de nBuLi 1.6M en hexano (0.94 mL) en THF (2.7 mL) se agregó a -78°C 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0.28 mL) seguido por 2-trifluorometilpiridina (0.14 mL). La reacción se agitó a -78°C durante 17 h. Se agregó trimetilborato (0.32 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante 2h. Se agregó ácido peracético (0.39 mL, 39% solución en AcOH) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C bajo agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na_2SO_3 ac. sat. y DCM. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por FC (solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en % B: 2) para proporcionar 114 mg de un aceite naranja. LC-MS (A): $t_R = 0.46$ min; $[M+H]^+$: 164.20.

Ácido 2-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto se preparó a partir de 2-(trifluorometil)piridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): $t_R = 0.49$ min; $[M+H]^+$: 221.98.

Ácido 36: ácido 2-((6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il)oxi)acético*4,6-Dibromo-2-metilpiridin-3-ol*

A una suspensión de 2-metilpiridin-3-ol (500 mg) en MeCN (30 mL) se agregó a 0°C NBS (1.7 g). La reacción se agitó a 0°C durante 2h. El solvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: DCM, solvente B: NH_3 7N en MeOH, gradiente en %B: 1 a 3, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 1.0 g de un sólido amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0.71$ min; $[M+H]^+$: 267.83.

6-Bromo-2-metilpiridin-3-ol

A una solución de 4,6-dibromo-2-metilpiridin-3-ol (1.0 g) en THF (20 mL) se agregó a -78°C nBuLi 1.6M en hexano (4.7 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Se agregó agua (9 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl ac. sat. y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto

se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: DCM, solvente B: NH₃ 7N en MeOH, gradiente en %B: 1 a 3, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 550 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.58 min; [M+H]⁺: 188.03.

5 **Ácido 2-((6-(Dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il)oxi)acético**

Este compuesto se preparó a partir de 6-bromo-2-metilpiridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 1-5), usando dimetilamina en lugar de morfolina en el acoplamiento de Buchwald. LC-MS (A): t_R = 0.40 min; [M+H]⁺: 211.22.

10

Ácido 37: ácido 2-((2-Metil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)oxi) acético

3-(Metoximetoxi)-2-metil-6-(pirrolidin-1-il)piridina

15

Este compuesto ha sido preparado a partir de 6-bromo-3-(metoximetoxi)-2-metilpiridina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 2 (paso 2.) usando pirrolidina en lugar de morfolina en el acoplamiento de Buchwald. LC-MS (A): t_R = 0.54 min; [M+H]⁺: 223.10.

20

ácido 2-((2-Metil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)oxi)acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 3-(metoximetoxi)-2-metil-6-(pirrolidin-1-il)piridina de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 2 (pasos 3-5). LC-MS (A): t_R = 0.46 min; [M+H]⁺: 237.29.

25

Ácido 38: ácido 2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 6-(trifluorometil)piridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (pasos 1-2). LC-MS (A): t_R = 0.61 min; [M+H]⁺: 222.14.

30

Ácido 39: ácido 2-((2-Cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)oxi) acético

ácido 2-((2-Cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)oxi) acético

35

Este ácido ha sido preparado a partir de 5-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetoxi)-6-cloropicolinato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.55 min; [M+H]⁺: 246.15.

40

Ácido 40: ácido 2-((4-Cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi) acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 4-cloro-5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidina de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 25 (pasos 2-4). LC-MS (A): t_R = 0.68 min; [M+H]⁺: no visible.

45

Ácido 41: ácido 2-((1-Etil-3-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)oxi) acético

1-etil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

50

A una solución de ácido 1-etil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg) en metanol (2 mL) se agregó PTSA (6 mg). La mezcla se agitó a rt durante 1 h y a 65°C durante 41 h. El metanol se evaporó al vacío, la capa acuosa remanente se extrajo dos veces con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 2g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 1 a 3, velocidad de flujo: 5 mL/min) para proporcionar 43 mg de un sólido blanco. LC-MS (A): t_R = 0.50 min; [M+H]⁺: 170.98.

55

ácido 2-((1-etil-3-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)oxi)acético

60

Este ácido ha sido preparado a partir de 1-etil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (pasos 4-5). LC-MS (A): t_R = 0.53 min; [M+H]⁺: 229.16.

Ácido 42: ácido 2-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 2,4-dimetilpirimidin-5-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (pasos 4-5). LC-MS (A): $t_R = 0.40$ min; $[M+H]^+$: 183.16.

Ácido 43: ácido 2-((2-cloro-6-(dietilcarbamoil)piridin-3-il)oxi) acético

Este ácido ha sido preparado a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 15 (pasos 1-4) usando dietilamina en lugar de dimetilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+$: 287.04.

Ácido 44: ácido 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)acético*2-(6-Cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)oxazol*

A una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (1 g) en DMF (10 mL) se le agregaron 2-(tri-n-butilestanil)oxazol (2.4 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20 mg). La mezcla se agitó a 120°C durante 1 h. El solvente se evaporó al vacío y el material en bruto remanente se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 20, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 420 mg de un sólido blanco. LC-MS (A): $t_R = 0.74$ min; $[M+H]^+$: 240.96.

ácido 2-((2-Cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-(6-cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)oxazol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (pasos 3-5). LC-MS (A): $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+$: 255.14.

Ácido 45: ácido 2-((2-cloro-6-(1-(dimetilamino)ciclopropilo)piridin-3-il)oxi)acético*1-(6-Cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)ciclopropanamina*

A una solución de 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolinonitrilo (2.13 g) en éter dietílico (70 mL) enfriada hasta -75°C se le agregó bromuro de etilmagnesio 3M en éter dietílico (8 mL) e isopropóxido de titanio (IV) (3.5 mL). La mezcla se agitó a -75°C durante 10 min. Se agregó trifluorouro de boro eterato de etilo (2.7 mL) a rt y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 40 min. La mezcla se diluyó con EA y HCl 1N hasta pH=1. La suspensión se introdujo en una solución de NaOH ac. 1N y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (555 mg de un aceite marrón) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0.48$ min; $[M+H]^+$: 229.14.

1-(6-Cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)-N,N-dimetilciclopropanamina

A una solución de 1-(6-cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)ciclopropanamina (100 mg) en acetonitrilo (4 mL) se le agregó formaldehído 36.5% en agua (0.11 mL), ácido acético (0.025 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg). La mezcla se agitó a rt durante toda la noche. Adicionalmente, se agregaron formaldehído (0.051 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg) y la mezcla de la reacción se agitó a rt durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con DCM. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 1 a 5, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 77 mg de un sólido amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0.52$ min; $[M+H]^+$: 257.10.

Ácido 2-((2-Cloro-6-(1-(dimetilamino)ciclopropilo)piridin-3-il)oxi) acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 1-(6-Cloro-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)-N,N-dimetilciclopropanamina de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (pasos 3-5). LC-MS (A): $t_R = 0.42$ min; $[M+H]^+$: 271.09.

Ácido 46: ácido 2-((2-Cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acético

2-((2-cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetato de *terc-butilo*

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de *terc-butilo* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4 (paso 2.) usando 3-metil-3-metoxiazetidina en lugar de morfolina en el acoplamiento de Buchwald. LC-MS (A): $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+$: 343.14.

Ácido 2-((2-cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi) acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetato de *terc-butilo* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+$: 286.99.

Ácido 47: ácido 2-((2-Cloro-6-(ciclopropansulfonamido)piridin-3-il)oxi)acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de *terc-butilo* de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 9 (pasos 2 y 3.) usando ciclopropansulfonamida en lugar de metisulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+$: 306.97.

Ácido 48: ácido 2-((2-cloro-6-(ciclopropilo(metil)carbamoil)piridin-3-il)oxi)acético

6-Cloro-N-ciclopropil-5-(metoximetoxi)-N-metilpicolinamida

Este compuesto ha sido preparado a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 15 (pasos 1-4) usando N-metilciclopropanamina en lugar de dimetilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+$: 285.15.

Ácido 49: ácido 2-((2-cloro-6-(N-metilmetilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de *terc-butilo* de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 9 (pasos 2-3) usando N-metilmetansulfonamida en lugar de metansulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0.63$ min; $[M+H]^+$: 295.06.

Ácido 50: ácido 2-((2-cloro-6-(N-metilmetilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acético

2-((2-etil-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetato de *terc-butilo*

A una solución de 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi) acetato de *terc-butilo* (192 mg) en dioxano (8 mL) se agregó a rt dietilzinc 1M en hexano (0.855 mL), aducto de (1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno) dicloropaladio (II) diclorometano (15 mg) y la mezcla se agitó a 85°C durante 1.5 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y EA. Las capas se separaron, la fase ac. se lavó con EA y las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 180 mg de un sólido blanco. LC-MS (A): $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+$: 331.26.

ácido 2-((2-Cloro-6-(N-metilmetilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acético

Este ácido ha sido preparado a partir de 2-((2-etil-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetato de *terc-butilo* de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.55$ min; $[M+H]^+$: 275.01.

Ácido 51: ácido 2-((2-Cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidín-2-il)piridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de *terc-butilo* de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 9 (paso 2. a paso 3.) usando 1,1-dióxido de isotiazolidina en lugar de metansulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0.61$ min; $[M+H]^+$: 307.01.

Ácido 52: ácido 2-((2-cloro-6-(((dimetilamino)metil)amino)piridin-3-il)oxi)acético

5 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 9 (paso 2. a paso 3.) usando N,N-dimetilsulfamida en lugar de metansulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+$: 310.10.

Ácido 53: ácido 2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)acético

10 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 9 (paso 2. a paso 3.) usando 1-metilpiperazina en lugar de metansulfonamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): $t_R = 0.45$ min; $[M+H]^+$: 286.11.

Ácido 54: ácido 2-((6-(difluorometil)-2-etilpiridin-3-il)oxi)acético*2-Bromo-6-(hidroximetil)piridin-3-ol*

20 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-bromopiridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 23 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.41$ min; $[M+H]^+$: 204.10.

6-(Hidroximetil)-2-vinilpiridin-3-ol

25 Una solución de 2-bromo-6-(hidroximetil)piridin-3-ol (1.5 g), complejo de anhídrido vinilborónico piridina (2.65 g), K_2CO_3 (2.03 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.85 g) en DME (50 mL) se agitó a 100°C durante 50 min. La mezcla se separó por filtración a rt sobre celita y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 1 a 7, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 910 mg de un aceite amarillento. LC-MS (A): $t_R = 0.30$ min; $[M+H]^+$: 152.01.

30

2-Etil-6-(hidroximetil)piridin-3-ol

35 Una solución de 6-(hidroximetil)-2-vinilpiridin-3-ol (0.9 g) y Pd/C (90 mg) en MeOH (60 mL) se agitó bajo hidrógeno (presión normal) a rt durante 15 min. La mezcla se separó por filtración sobre celita y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: DCM, solvente B: MeOH, gradiente en %B: 1 a 7, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 551 mg de un sólido amarillento. LC-MS (A): $t_R = 0.30$ min; $[M+H]^+$: 154.07.

6-Etil-5-hidroxipicolinaldehído

40 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-etil-6-(hidroximetil)piridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el aldehído 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.49$ min; $[M+H]^+$: 152.06.

45

2-((2-etil-6-formilpiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

50 Este compuesto ha sido preparado a partir de 6-etil-5-hidroxipicolinaldehído de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+$: 266.13.

2-((6-(difluorometil)-2-etilpiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

55 A una solución de 2-((2-etil-6-formilpiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (58 mg) en DCM (5 mL) se agregó a 0°C DAST (64 μ l) y la reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM y $NaHCO_3$ ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con DCM. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: EA, solvente B: Heptano, gradiente en %B: 1 a 4, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 41 mg de un sólido amarillento. LC-MS (A): $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+$: 288.18.

60

ácido 2-((6-(difluorometil)-2-etilpiridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((6-(difluorometil)-2-etilpiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (paso 2). LC-MS (A): $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+$: 232.14.

Ácido 55: 1-óxido de 3-(carboximetoxi)-2-etil-6-metilpiridina*2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)acetato de metilo*

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-etil-6-metilpiridin-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 17 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.47$ min; $[M+H]^+$: 210.07.

1-óxido de 2-etil-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-6-metilpiridina

Una solución de 2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)acetato de metilo (335 mg) y MCPBA (470 mg) en DCM (6 mL) se agitó a rt durante 15 min. La mezcla se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 10g, solvente A: EA, solvente B: Heptano, gradiente en %B: 2 a 15, velocidad de flujo: 9 mL/min) para proporcionar 314 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+$: 226.30.

1-óxido de 3-(carboximetoxi)-2-etil-6-metilpiridina

Una solución de 1-óxido de 2-etil-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-6-metilpiridina (210 mg) en MeOH (10 mL) y NaOH ac. 2.5 M (1 mL) se agitó a rt durante 30 min. El MeOH se evaporó al vacío y la mezcla se diluyó con DCM y HCl ac. 3M. Las capas se separaron y la fase ac. se evaporó al vacío. El sólido incoloro se trató con MeOH, se separó por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto (200 mg) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0.47$ min; $[M+H]^+$: 212.34.

Ácido 56: ácido 2-((4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acético*2-((4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acetato de metilo*

Este compuesto ha sido preparado a partir de 4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 17 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+$: 272.97.

ácido 2-((4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)acetato de metilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 55 (paso 3.). LC-MS (A): $t_R = 0.75$ min; $[M+H]^+$: 258.89.

Ácido 57: ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)acético*2-(isoquinolin-7-iloxi)acetato de etilo*

Una solución de isoquinolin-7-ol (200 mg), bromoacetato de etilo (1.07 mL) y $CsCO_3$ (1.8 g) en MeCN (2 mL) se agitó a rt durante 48 h. La mezcla se diluyó con EA y NaCl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por FC (solvente: DCM/MeOH, 95/5) para proporcionar 655 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): $t_R = 0.52$ min; $[M+H]^+$: 232.17.

ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-(isoquinolin-7-iloxi) acetato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 18 (paso 3.). LC-MS (A): $t_R = 0.39$ min; $[M+H]^+$: 204.21.

Ácido 58: ácido 2-(2-etil-4-fluorofenoxi)acético

Este compuesto se preparó a partir de 2-etil-4-fluorofenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Ácido 59: ácido 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)acético

5

Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-3-(trifluorometil)fenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 18. LC-MS (A): $t_R = 1.14$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Ácido 60: ácido 2-(2-cloro-5-metilfenoxi)acético

10

Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-5-metilfenol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 18. LC-MS (A): $t_R = 0.73$ min; $[M+H]^+$: no visible.

Ácido 61: ácido 2-((2-cloro-4-etilpirimidin-5-il)oxi)acético

15

2-Cloro-4-etil-5-metoxipirimidina

20

A una solución de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (4 g) y acetilacetato de hierro (III) (790 mg) en THF (40 mL) se agregó a 0°C una solución 2.0 M de cloruro de etilmagnesio en THF (13.4 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche a rt. La mezcla se diluyó con TBME y HCl 1N. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con TBME. Las capas org. combinadas se lavaron con NaHCO_3 ac. sat. y con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 50g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 8, velocidad de flujo: 30 mL/min) para proporcionar 2.8 g de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0.72$ min; $[M+H]^+$: 173.02.

25

2-Cloro-4-etilpirimidin-5-ol

30

Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-etil-5-metoxipirimidina de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 18. LC-MS (A): $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+$: 159.06.

2-((2-cloro-4-etilpirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo

35

Este compuesto se preparó a partir de 2-cloro-4-etilpirimidin-5-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+$: 273.11.

ácido 2-((2-cloro-4-etilpirimidin-5-il)oxi)acético

40

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-4-etilpirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+$: 217.04.

Ácido 62: ácido 2-((4-etil-2-(metilsulfonamido)pirimidin-5-il)oxi)acético

45

2-((4-etil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo

50

Una solución de 2-((2-cloro-4-etilpirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo (391 mg) y tiometóxido de sodio (160 mg) en THF (10 mL) se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con EA y NH_4Cl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 2 a 20, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 273 mg de un aceite amarillento. LC-MS (A): $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+$: 285.10.

55

2-((4-etil-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo

60

A una solución de 2-((4-etil-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo (270 mg) en DCM (20 mL) se agregó una solución al 39% de ácido peracético en ácido acético (0.5 mL). La mezcla de la reacción se agitó a rt y se agregó sol. de ácido peracético adicional (0.45 mL) después de 90 min y 3 h respectivamente. La mezcla se diluyó con NaHCO_3 ac. sat. y DCM. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El sólido en bruto (261 mg) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+$: 317.06.

2-((4-etil-2-(metilsulfonamido)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo

Una solución de 2-((4-etil-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo (300 mg) y sal monopotasio de metansulfonamida (380 mg) en DMSO se agitó en una estación de microondas a 100°C durante 1h. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y EA. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 10g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 30, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 58 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.80 min; [M+H]⁺: 332.06.

ácido 2-((4-etil-2-(metilsulfonamido)pirimidin-5-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((4-etil-2-(metilsulfon-amido)pirimidin-5-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.51 min; [M+H]⁺: 276.06.

Ácido 63: ácido 2-((2-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi) acético*6-Yodo-2-metoxi-3-(metoximetoxi)piridina*

Una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (400 mg) y metóxido de sodio (97 mg) en DMSO (12 mL) se agitó a 90°C durante 90 min. La mezcla se diluyó con EA y NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho de 10g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 2 a 12, velocidad de flujo: 15 mL/min) para proporcionar 323 mg de un aceite amarillento. LC-MS (A): t_R = 0.85 min; [M+H]⁺: 295.93.

2-((6-yodo-2-metoxipiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

Este compuesto ha sido preparado a partir de 6-yodo-2-metoxi-3-(metoximetoxi)piridina de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 2 (pasos 2-3). LC-MS (A): t_R = 0.95 min; [M+H]⁺: 366.01.

2-((2-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((6-yodo-2-metoxipiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 9 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.77 min; [M+H]⁺: 333.05.

ácido 2-((2-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.49 min; [M+H]⁺: 277.04.

Ácido 64: ácido 2-((2-cloro-6-((N-metilsulfamoil)amino)piridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 52 (pasos 1-2) usando N-metilsulfamida en lugar de N,N-dimetilsulfamida en el acoplamiento de Ullmann. LC-MS (A): t_R = 0.52 min; [M+H]⁺: 295.95.

Ácido 65: ácido 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de ácido 51 de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 50 (paso 1.). LC-MS (A): t_R = 0.65 min; [M+H]⁺: 301.26.

Ácido 66: ácido 2-((6-(Ciclopropilcarbamoil)-2-etilpiridin-3-il)oxi) acético*2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo*

Este compuesto ha sido preparado a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 48 (pasos 1-3) usando ciclopropilamina en lugar de N-metilciclopropilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+$: 327.05.

5

ácido 2-((6-(Ciclopropilcarbamoil)-2-etilpiridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 50. LC-MS (A): $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+$: 265.14.

10

Ácido 67: 1-óxido 3-(Carboximetoxi)-2-cloropiridina

1-óxido de 2-Cloro-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)piridina

15

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)acetato de metilo (para la síntesis véase el ácido 20) de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 55 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.45$ min; $[M+H]^+$: 218.27.

20

1-óxido de 3-(Carboximetoxi)-2-cloropiridina

Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-óxido de 2-cloro-3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)piridina de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 17 (paso 3.). LC-MS (A): $t_R = 0.32$ min; $[M+H]^+$: 204.30.

25

Ácido 68: ácido 2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de ácido 6-cloro-5-(metoximetoxi)picolínico de acuerdo con los procedimientos descritos para ácido 15 usando ciclopropilamina en lugar de dimetilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0.61$ min; $[M+H]^+$: 271.16.

30

Ácido 69: ácido 2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acético

3-(Benciloxi)-2-cloro-6-yodopiridina

35

Una mezcla de 2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (40.4 g), K_2CO_3 (33 g) y bromuro de bencilo (20 mL) en DMF (320 mL) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó a rt con EA y NH_4Cl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con $NaCl$ ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El material en bruto se agitó con mezcla de Heptano/EA (95/5) a rt durante 10 min y se separó por filtración para proporcionar 43.2 g de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+$: 345.79.

40

ácido 5-(benciloxi)-6-cloropicolínico

45

Este compuesto ha sido preparado a partir de 3-(Benciloxi)-2-cloro-6-yodopiridina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 11 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+$: 263.99.

50

5-(Benciloxi)-6-cloro-N-ciclopropilpicolinamida

Este compuesto ha sido preparado a partir de ácido 5-(Benciloxi)-6-cloropicolínico de acuerdo con los procedimientos descritos para ácido 15 (paso 1.) usando ciclopropilamina en lugar de dimetilamina en el acoplamiento de amida. LC-MS (A): $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+$: 302.99.

55

6-Cloro-N-ciclopropil-5-hidroxicolinamida

Este compuesto ha sido preparado a partir de 3-(Benciloxi)-2-cloro-6-yodopiridina de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 54 (paso 3.). LC-MS (A): $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+$: 213.07.

60

N,6-Diciclopropil-5-hidroxicolinamida

5 Una mezcla de 6-cloro-N-ciclopropil-5-hidroxicolinamida (100 mg), ácido ciclopropilborónico (175 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (102 mg) y K₂CO₃ (62 mg) en dioxano (6 mL) se agitó a 120°C durante 3 días. La mezcla se separó por filtración y el solvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 50 mg de un sólido amarillento. LC-MS (A): t_R = 0.70 min; [M+H]⁺: 219.13.

ácido 2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acético

10 Este compuesto ha sido preparado a partir de N,6-Diciclopropil-5-hidroxicolinamida de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 1. LC-MS (A): t_R = 0.70 min; [M+H]⁺: 277.13.

Ácido 70: ácido 2-((2-ciclopropil-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acético

15 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (ácido 9) de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 69 (paso 5 y 7). LC-MS (A): t_R = 0.62 min; [M+H]⁺: 287.10.

Ácido 71: ácido 2-((2-cloro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)oxi)acético

20

2-((2-cloro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo

25 Una mezcla de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (véase la síntesis del ácido 9, paso 1.) (100 mg), metansulfinato de sodio (33 mg) y CuI (155 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 100°C durante 30 min. La mezcla se diluyó a rt con EA y NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 5 a 100) para proporcionar 70 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.82 min; [M+H]⁺: 322.05.

30

ácido 2-((2-cloro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)oxi)acético

35 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.51 min; [M+H]⁺: 265.39.

Ácido 72: ácido 2-((2-Cloro-6-(N-metilsulfamoil)piridin-3-il)oxi) acético

40

3-((5-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridin-2-il)sulfonil) propanoato de metilo

45 Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)acetato de terc-butilo (véase la síntesis del ácido 9) y 3-metoxi-3-oxopropan-1-sulfonato de sodio de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 71 (paso 1.). LC-MS (A): t_R = 0.86 min; [M+H]⁺: 394.12.

ácido 2-((2-Cloro-6-(N-metilsulfamoil)piridin-3-il)oxi)acético

50 Una mezcla de 3-((5-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridin-2-il) sulfonil) propanoato de metilo (100 mg) y metanolato de sodio 0.5 M en MeOH (0.5 mL) se agitó a rt durante 15 min. El solvente se evaporó al vacío y el material en bruto se disolvió en THF (4 mL). Se agregó Cloramina T trihidrato (120 mg) y la mezcla se agitó a rt durante 15 min.

55 Se agregó metilamina en metanol (solución 33%, 0.254 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 19 h. La mezcla se diluyó a rt con EA y NH₄Cl ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 55 mg de un aceite amarillento. LC-MS (A): t_R = 0.82 min; [M+H]⁺: 336.99.

60

ácido 2-((2-cloro-6-(N-metilsulfamoil)piridin-3-il)oxi)acético

Este compuesto ha sido preparado a partir de ácido 2-((2-cloro-6-(N-metilsulfamoil)piridin-3-il)oxi)acético de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.52 min; $[M+H]^+$: 281.03.

5 **Ácido 73: ácido 2-((2-cloro-6-(N,N-dimetilsulfamoil)piridin-3-il)oxi)acético**

Este compuesto ha sido preparado a partir de 3-((5-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridin-2-il)sulfonil)propanoato de metilo (véase la síntesis del ácido 72, paso 1.) de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 72 (paso 2 y 3) usando dimetilamina en lugar de metilamina en el paso de aminación. LC-MS (A): t_R = 0.63 min; $[M+H]^+$: 295.04.

10 **Ácido 74: ácido 2-((1-Metil-1H-indol-4-il)oxi)acético**

Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-metil-1H-indol-4-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 4 y 5). LC-MS (A): t_R = 0.68 min; $[M+H]^+$: 206.11.

15 **Ácido 75: ácido 2-((7-Metoxi-2-metilquinolin-4-il)oxi)acético**

Este compuesto ha sido preparado a partir de 7-metoxi-2-metilquinolin-4-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 4 y 5). LC-MS (A): t_R = 0.48 min; $[M+H]^+$: 248.18.

20 **Ácido 76: ácido 2-((7-Cloro-8-metilquinolin-4-il)oxi)acético**

Este compuesto ha sido preparado a partir de 7-cloro-8-metilquinolin-4-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 4 y 5). LC-MS (A): t_R = 0.50 min; $[M+H]^+$: 252.06.

25 **Ácido 77: ácido 2-((5,8-Difluoroquinolin-4-il)oxi)acético**

Este compuesto ha sido preparado a partir de 5,8-difluoroquinolin-4-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 4 y 5). LC-MS (A): t_R = 0.44 min; $[M+H]^+$: 240.10.

30 **Ácido 78: ácido 1-((2-Etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxílico**

35 *4-bromo-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)butanoato de metilo*

Una mezcla de 2-etil-6-metilpiridin-3-ol (500 mg), 2,4-dibromobutanoato de metilo (0.670 mL) y K_2CO_3 (655 mg) en DMF (5 mL) se agitó a rt durante 4 h. La mezcla se diluyó con EA y HCl ac. 1N. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 2 a 15, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 748 mg de un aceite incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.61 min; $[M+H]^+$: 315.93.

40 *1-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxilato de metilo*

45 A una solución de 4-bromo-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)butanoato de metilo (740 mg) en THF (10 mL) se agregó a $-20^\circ C$ terc-butóxido de potasio (276 mg) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con EA y agua. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 2 a 15, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 239 mg de un aceite incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.54 min; $[M+H]^+$: 236.06.

50 *ácido 1-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxílico*

Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 17 (paso 3). LC-MS (A): t_R = 0.50 min; $[M+H]^+$: 252.06.

Ácido 79: ácido 1-((2-cloro-6-(((metiltio)peroxi)amino)piridin-3-il) oxo)ciclopropan-1-carboxílico

4-bromo-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)butanoato de terc-butilo

5

A una solución de 2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (500 mg) en DMF (10 mL) se agregó a 0°C NaH (115 mg, dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se agregó 2,4-dibromobutanoato de metilo (0.400 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 6 h. La mezcla se diluyó con Heptano y NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con Heptano. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 5, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar 417 mg de un aceite incoloro. LC-MS (A): t_R = 1.02 min; [M+H]⁺: 475.82.

15

1-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxilato de terc-butilo

Este compuesto ha sido preparado a partir de 4-bromo-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)butanoato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 78 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.98 min; [M+H]⁺: 396.02.

20

1-((2-cloro-6-(((metiltio)peroxi)amino)piridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxilato de terc-butilo

Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 9 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.86 min; [M+H]⁺: 363.11.

25

ácido 1-((2-cloro-6-(((metiltio)peroxi)amino)piridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxílico

30

Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-((2-cloro-6-(((metiltio)peroxi)amino)piridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.). LC-MS (A): t_R = 0.63 min; [M+H]⁺: 306.89.

35

Ácido 80: ácido 1-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi) ciclopropan-1-carboxílico

Ácido 5-(1-terc-butoxicarbonil)ciclopropoxi)-6-cloropicolínico

40

Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxilato de terc-butilo (para la síntesis véase el ácido 79, paso 2.) de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 11 (paso 1.). LC-MS (A): t_R = 0.80 min; [M+H]⁺: 314.02.

45

Ácido 1-((2-Cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)ciclopropan-1-carboxílico

Este compuesto ha sido preparado a partir de ácido 5-(1-terc-butoxicarbonil)ciclopropoxi)-6-cloropicolínico de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 15 (paso 1 y 4). LC-MS (A): t_R = 0.61 min; [M+H]⁺: 285.07.

50

Ácido 81: ácido 2-((2-cloro-6-(((metiltio)peroxi)amino)piridin-3-il)oxi)-2-metilpropanoico

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-cloro-6-yodopiridin-3-ol y 2-bromo-2-metilpropanoato de terc-butilo de acuerdo con la ruta de síntesis descrita para el ácido 9 (paso 1-3). LC-MS (A): t_R = 0.65 min; [M+H]⁺: 308.96.

55

Ácido 82: ácido 2-((2-Cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)-2-metilpropanoico

60

ácido 5-((1-(Terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)-6-cloropicolínico

Este compuesto ha sido preparado a partir de 2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)-2-

metilpropanoato de terc-butilo (para la síntesis véase el ácido 81, paso 1.) de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 11 (paso 1.). LC-MS (A): $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+$: 316.03.

ácido 2-((2-Cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)-2-metilpropanoico

5

Este compuesto ha sido preparado a partir de ácido 5-((1-(terc-butoxi) -2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)-6-cloropicolínico de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 15 (pasos 1 y 4). LC-MS (A): $t_R = 0.63$ min; $[M+H]^+$: 287.08.

10 **Los siguientes compuestos fueron preparados mediante rutas sintéticas modificadas. En caso de que no se indique de manera explícita lo contrario, las condiciones de LC-MS utilizadas fueron LC-MS (A).**

15 **Ejemplo 1.4.11: 3-((6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil -7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)sulfonil)propanoato de metilo**

20 Una solución de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona (150 mg), CuI (135 mg) y 3-metoxi-3-oxopropan-1-sulfonato de sodio (124 mg) en DMSO (1.5 mL) se agitó a 130°C durante 2.5 h. Se agregó NH_4Cl ac. sat. (5 mL) a rt y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA y $NaHCO_3$ ac. sat. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con $NaCl$ ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por FC (solvente: DCM/MeOH, 95/5) para proporcionar 107 mg de un sólido beige. LC-MS (A): $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+$: 642.49.

30 **Ejemplo 1.4.12: 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-sulfonamida**

35 Se agregó una solución 5M de metóxido de sodio en MeOH (0.3 mL) a rt a la solución de 3-((6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)sulfonil)propanoato de metilo (95 mg) en DMSO (1.5 mL). Después de 15 min, se agregó una solución de hidroxilamina-ácido sulfónico (307 mg) y acetato de sodio (187 mg) en agua a 0°C y la mezcla se agitó a rt durante 60 h. Se agregó EA, la capa org. se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se separó por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 16 mg de un sólido beige. LC-MS (A): $t_R = 0.80$ min; $[M+H]^+$: 571.31.

40 **Ejemplo 1.4.13: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-((2-hidroxi)etil)-(metil)amino)piridin-3-il)oxi)etanona**

45 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de Ullmann a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin -3-il)oxi)etanona usando 2-(metilamino)etanol en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.85$ min; $[M+H]^+$: 565.40.

50 **Ejemplo 1.4.14: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-((2-metoxi)etil)(metil)amino)piridin-3-il)oxi)etanona**

55 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de Ullmann (véase la síntesis del ácido 4, paso 2.) a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona usando 2-metoxi-N-metiletanamina en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+$: 579.44.

60 **Ejemplo 1.4.15: 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona**

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de Ullmann (véase la síntesis del ácido 4, paso 2.) a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona usando 2,5-dimetilpirrolidina en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+$: 589.49.

Ejemplo 1.4.16: N-(6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-ciclopropansulfonamida

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de Ullmann (véase la síntesis del ácido 4, paso 2.) a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona usando ciclopropansulfonamida en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+$: 612.99.

Ejemplo 1.4.17: 1-(6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de Ullmann (véase la síntesis del ácido 4, paso 2) a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona usando pirrolidin-2-ona en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+$: 574.99.

Ejemplo 1.4.18: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-3-il)oxi)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de Ullmann (véase la síntesis del ácido 4, paso 2.) a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona usando 3,3-difluoroazetidina en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+$: 583.42.

Ejemplo 1.4.20: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-((3S,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de Ullmann (véase la síntesis del ácido 4, paso 2.) a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona usando (3S,5S)-3,5-dimetilpiperidina en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+$: 605.14.

Ejemplo 1.4.22: 2-((6-amino-2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de Ullmann (véase la síntesis del ácido 4, paso 2.) a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona usando carbamato de terc-butilo en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.80$ min; $[M+H]^+$: 507.02.

Ejemplo 1.4.23: 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-(ciano-metil)picolinamida

ácido 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolínico

Este ácido ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por el ejemplo 1.46.1 a partir de 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxo-etoxi)picolinato de metilo. LC-MS (A): $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+$: 535.85.

5

6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-(ciano-metil)picolinamida

10

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de amidas 2 a partir de ácido 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinico y cianamida. LC-MS (A): $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+$: 561.73.

15

Ejemplo 1.4.25: 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-hidroxi-picolinamida

20

A una solución de ácido 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) -2-oxoetoxi)picolínico (33 mg) en tolueno (1 mL) se agregó a rt cloruro de oxalilo (5.8 µl) y DMF (2 gotas). La mezcla se agitó durante 1 h. Se agregó una solución de DIPEA (15.6 µl) y clorhidrato de hidroxilamina (2.2 mg) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La suspensión se separó por filtración y el producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 9 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0.75$ min; $[M+H]^+$: 550.98.

25

Ejemplo 1.4.26: 3-Cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzamida

30

A una solución de 3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo (81 mg) y K_2CO_3 (26 mg) en DMSO (4 mL) se agregó por goteo H_2O_2 a rt y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó a 5°C con EA y $Na_2S_2O_3$ ac. al 10%. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío.

35

El material en bruto se disolvió en MeCN y el precipitado blanco se separó por filtración para proporcionar 45 mg de polvo incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0.80$ min; $[M+H]^+$: 533.98.

40

Ejemplo 1.4.27: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)etanona

45

Este compuesto ha sido preparado a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 5 (paso 2.). LC-MS (A): $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+$: 521.01.

50

Ejemplo 1.4.28: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-ciclopropilopiridin-3-il)oxi)-etanona

55

Una solución de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona (50 mg), ácido ciclopropilborónico (7 mg), acetato de paladio(II) (1.3 mg), triciclohexilfosfina (3 mg) y fosfato de potasio tribásico monohidrato (28 mg) en tolueno (3 mL) se agitó en un frasco sellado a 100°C durante 3 días y se agregó ácido ciclopropilborónico adicional (7 mg), acetato de paladio (II) (1.3 mg), triciclohexilfosfina (3 mg) en el primer y segundo día respectivamente.

60

La mezcla de la reacción se separó por filtración, se evaporó *al vacío* y el producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 7 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+$: 531.78.

Ejemplo 1.4.29: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-

[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)fenoxi)etanona*ácido 2-(2-Cloro-4-yodofenoxi)acético*

5

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2) a partir de 2-(2-cloro-4-yodofenoxi)acetato de terc-butilo. LC-MS (A): $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+$: no visible.

10 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-yodofenoxi)etanona

15 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de 5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina y ácido 2-(2-cloro-4-yodofenoxi)acético. LC-MS (A): $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+$: 616.99.

1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)fenoxi)etanona

20 Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-yodofenoxi)etanona de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 2.) usando 3,3-difluoroazetidina en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+$: 582.07.

25 Ejemplo 1.4.30: N-(3-Cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)ciclopropansulfonamida

30 Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-yodofenoxi)etanona de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 2.) usando ciclopropansulfonamida en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+$: 611.85.

35 Ejemplo 1.4.32: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(4,4-difluoropiperidín-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona

40 Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 2) usando 4,4-difluoropiperidina en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+$: 613.11.

45 Ejemplo 1.4.33: 2-((6-(2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

50 Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 2.) usando 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano en lugar de morflina. LC-MS (A): $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+$: 589.10.

55 Ejemplo 1.4.34: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-ciclopropilofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-yodofenoxi)etanona de acuerdo con los procedimientos descritos para el ejemplo 1.4.28. LC-MS (A): $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+$: 532.80.

60

Ejemplo 1.4.35: 1-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)piperazin-

2-ona

5 *4-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo*

10 Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 2.) usando 3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+$: 690.07.

15 *1-(6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) piperazin-2-ona*

20 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.) a partir de 4-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo. LC-MS (A): $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+$: 589.75.

25 **Ejemplo 1.4.37: 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir de 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido 4 (paso 2) usando 3,3-difluoropirrolidina en lugar de morfolina. LC-MS (A): $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+$: 597.43.

30 **Ejemplo 1.4.41: 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metoxipicolinamida**

35 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de ácido 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolínico y O-metilhidroxilamina. LC-MS (A): $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+$: 564.86.

40 **Ejemplo 1.9.1: 5-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetil-tiofen-3-carboxamida**

45 Esta amida ha sido preparada de acuerdo con el método C a partir de ácido 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxílico (ejemplo 1.46.1) y dimetilamina. LC-MS (A): $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+$: 602.49.

50 **Ejemplo 1.9.2: 5-(6-(2-((2-Cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida**

5-(2-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-tiofen-3-carboxilato de metilo

55 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir del aldehído 7. LC-MS (A): $t_R = 0.51$ min; $[M+H]^+$: 335.87.

5-(4-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

60 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 22 (paso 2.) a partir del 5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxilato de metilo. LC-MS (A): $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+$: 435.85.

ácido 5-(6-(Terc-butoxicarbonil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxílico

5 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 17 (paso 3.) a partir de 5-(4-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. LC-MS (A): $t_R = 0.80$ min; $[M+H]^+$: 420.83.

10 5-(4-(Dimetilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

15 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 26 (paso 1.) a partir de ácido 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxílico usando dimetilamina en lugar de dietilamina. LC-MS (A): $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+$: 448.05.

N,N-Dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxamida

20 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.) a partir de 5-(4-(dimetilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. LC-MS (A): $t_R = 0.47$ min; $[M+H]^+$: 348.00.

25 5-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida

30 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxamida y el ácido 21. LC-MS (A): $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+$: 607.82.

Ejemplo 1.9.3: 5-(6-(2-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida

35 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxamida y el ácido 19. LC-MS (A): $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+$: 583.72.

40 **Ejemplo 1.9.4: 5-(6-(2-((2-Cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida**

45 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxamida y el ácido 9. LC-MS (A): $t_R = 0.71$ min; $[M+H]^+$: 609.64.

Ejemplo 1.9.5: 6-Cloro-5-(2-(5-(4-(dimetilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida

50 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxamida y el ácido 15. LC-MS (A): $t_R = 0.70$ min; $[M+H]^+$: 587.92.

Ejemplo 1.9.6: 6-Cloro-5-(2-(5-(4-(dimetilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida

60 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxamida y el ácido 22. LC-MS (A): $t_R = 0.73$ min; $[M+H]^+$: 575.89.

Ejemplo 1.22.1: 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

5 5-(2-Bromotiazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir de 2-bromotiazol-5-carbaldehído. LC-MS (A): $t_R = 0.48$ min; $[M+H]^+$: 357.84.

10 5-(2-bromotiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

15 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído (paso 2.) a partir de 5-(2-bromotiazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridina. LC-MS (A): $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+$: 457.96.

20 5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de 5-(2-bromotiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (300 mg) en DMF (6 mL) se agregó Me_2NH 2M en THF (1.0 mL) y K_2CO_3 (273 mg) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 días. La mezcla se diluyó con NH_4Cl ac. sat. y EA. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente: DCM, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 145 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0.68$ min; $[M+H]^+$: 420.93.

30 N,N-Dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina

35 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido (paso 2.) a partir de 5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. LC-MS (A): $t_R = 0.42$ min; $[M+H]^+$: 321.26.

40 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina y ácido 4. LC-MS (A): $t_R = 0.69$ min; $[M+H]^+$: 574.96.

45 **Ejemplo 1.22.2:** 2-((2-Cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

50 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de amidas 2 a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina y ácido 16. LC-MS (A): $t_R = 0.70$ min; $[M+H]^+$: 532.88.

55 **Ejemplo 1.22.3:** 2-((2-Cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

60 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina y ácido 10. LC-MS (A): $t_R = 0.74$ min; $[M+H]^+$: 557.83.

Ejemplo 1.22.4: 2-((2-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-

il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina y ácido 1. LC-MS (A): t_R = 0.65 min; [M+H]⁺: 507.96

Ejemplo 1.22.5: 2-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina y ácido 19. LC-MS (A): t_R = 0.79 min; [M+H]⁺: 556.78.

Ejemplo 1.22.6: N-(6-Cloro-5-(2-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina y ácido 9. LC-MS (A): t_R = 0.62 min; [M+H]⁺: 582.81.

Ejemplo 1.22.7: 2-((2-Cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino) tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina y ácido 20. LC-MS (A): t_R = 0.62 min; [M+H]⁺: 489.81.

Ejemplo 1.22.8: 2-((2-Cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)-tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina y ácido 21. LC-MS (A): t_R = 0.73 min; [M+H]⁺: 580.85.

Ejemplo 1.22.9: 6-Cloro-5-(2-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-amina y ácido 15. LC-MS (A): t_R = 0.60 min; [M+H]⁺: 560.77.

Ejemplo 1.36.1: 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-((dimetilamino)-metil)tiófen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-etanona*Tiöfen-2-carbaldehído*

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 1 (paso 2.) a partir de tiöfen-2-ilmetanol. LC-MS (A): t_R = 0.56 min; [M+H]⁺: no visible.

2-(Tiöfen-2-il)-1,3-dioxolano

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 15 (paso 1.) a partir de tiöfen-2-carbaldehído. LC-MS (A): t_R = 0.66 min; [M+H]⁺: no visible.

5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiöfen-2-carbaldehído

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 22 (paso 3.) a partir de 2-(tiöfen-2-il)-1,3-dioxolano. LC-MS (A): t_R = 0.64 min; [M+MeCN]⁺:

226.28.

5-*(2-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-5-il)tiofen-2-carbaldehído*

5

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir de 5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-carbaldehído. LC-MS (A): $t_R = 0.47$ min; $[M+H]^+$: 305.23.

10 5-*(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carbaldehído*

Esta amida ha sido preparada de acuerdo con el método C a partir de 5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-5-il)tiofen-2-carbaldehído y ácido 4. LC-MS (A): $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+$: no visible

15

2-*((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-((dimetilamino)metil) tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona*

20 Este compuesto ha sido preparado a partir de 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carbaldehído y dimetilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 5 (paso 3.). LC-MS (A): $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+$: 588.52

25 **Ejemplo 1.37.1: 2-(6-(2-((2-Cloro-6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida**

30 2-*(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-5-il)-tiazol-5-carboxilato de metilo*

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir del aldehído 13. LC-MS (A): $t_R = 0.50$ min; $[M+H]^+$: 336.04.

35 5-*(5-(metoxicarbonil)tiazol-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo*

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 22 (paso 2.) a partir de 2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-tiazol-5-carboxilato de metilo LC-MS (A): $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+$: 436.00.

40

Ácido 2-*(6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxílico*

45 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 17 (paso 3.) a partir de 5-(5-(metoxicarbonil)tiazol-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo LC-MS (A): $t_R = 0.76$ min; $[M+H]^+$: 421.98.

50 5-*(5-(dimetilcarbamoil)tiazol-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo*

Esta amida ha sido preparada de acuerdo con el método C a partir de ácido 2-(6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxílico y dimetilamina. LC-MS (A): $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+$: 449.07.

55

N,N-dimetil-2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxamida

60 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.) a partir de 5-(5-(dimetilcarbamoil)tiazol-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. LC-MS (A): $t_R = 0.45$ min; $[M+H]^+$: 348.83.

2-(6-(2-((2-cloro-6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida

5 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxamida y el ácido 22. LC-MS (A): t_R = 0.70 min; [M+H]⁺: 574.92.

10 **Ejemplo 1.37.2: 2-(6-(2-((2-Cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida**

15 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxamida y el ácido 21. LC-MS (A): t_R = 0.82 min; [M+H]⁺: 608.08.

20 **Ejemplo 1.37.3: 2-(6-(2-((2-Cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida**

25 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxamida y el ácido 9. LC-MS (A): t_R = 0.69 min; [M+H]⁺: 610.90.

30 **Ejemplo 1.37.4: 2-(6-(2-((2-Cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida**

35 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxamida y el ácido 15. LC-MS (A): t_R = 0.67 min; [M+H]⁺: 588.92.

40 **Ejemplo 1.37.5: 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida**

45 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-2-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxamida y el ácido 4. LC-MS (A): t_R = 0.77 min; [M+H]⁺: 602.98.

50 **Ejemplo 1.38.1: ácido 4-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carboxílico**

55 **5-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-3-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4]tiadiazolo- [2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridina**

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir de 5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-carbaldehído. LC-MS (A): t_R = 0.51 min; [M+H]⁺: 348.87.

60 **1-(5-(5-(1,3-Dioxolan-2-il)tiofen-3-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona**

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de 5-(5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridina y ácido 4. LC-MS (A): t_R = 0.85 min; [M+H]⁺: 603.50.

65 **4-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carbaldehído**

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído (paso 4) a partir de 1-(5-(5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona. LC-MS (A): t_R = 0.84 min; [M+H]⁺: 559.38.

Ácido 4-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carboxílico

5 A una solución de 4-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carbaldehído (70 mg) en tBuOH (0.5 mL) y 2-metilbut-2-eno (0,05 mL) se agregó a 0°C clorito de sodio (17 mg) y fosfato sódico (0.15 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche a rt. La mezcla se diluyó con NaOH 1N y TBME. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 35 mg de un sólido amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.77 min; [M+H]⁺: 575.41.

15 **Ejemplo 1.40.1: 6-Cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)furan-2-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida**

Ácido 5-(2-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-5-il)furan-2-carboxílico

20 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir de ácido 5-formilfuran-2-carboxílico. LC-MS (A): t_R = 0.41 min; [M+H]⁺: 304.96.

Ácido 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)furan-2-carboxílico

25 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído (paso 2.) a partir de ácido 5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)furan-2-carboxílico. LC-MS (A): t_R = 0.76 min; [M+H]⁺: 404.96.

30 5-(5-(dimetilcarbamoil)furan-2-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

35 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de ácido 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4] tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)furan-2-carboxílico. LC-MS (A): t_R = 0.80 min; [M+H]⁺: 431.95.

40 N,N-Dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)furan-2-carboxamida

45 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.) a partir de 5-(5-(dimetilcarbamoil)furan-2-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. LC-MS (A): t_R = 0.46 min; [M+H]⁺: 332.10.

6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)furan-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida

50 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)furan-2-carboxamida y el ácido 15. LC-MS (A): t_R = 0.69 min; [M+H]⁺: 571.89.

55 **Ejemplo 1.40.2: 5-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilfuran-2-carboxamida**

60 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de N,N-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)furan-2-carboxamida y el ácido 4. LC-MS (A): t_R = 0.79 min; [M+H]⁺: 585.93.

Ejemplo 1.41.1: 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 17 (paso 3.) a partir de 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 1.27.1). LC-MS (A): t_R = 0.73 min; [M+H]⁺: 576.38.

5

Ejemplo 1.43.1: 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi) acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiloxazol-4-carboxamida

10 *Ácido* 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4]-tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)oxazol-4-carboxílico

15 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 17 (paso 3.) a partir de 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)oxazol-4-carboxilato de metilo. LC-MS (A): t_R = 0.72 min; [M+H]⁺: 560.39.

20 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4]-tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiloxazol-4-carboxamida

25 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C) a partir de 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4]-tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiloxazol-4-carboxamida. LC-MS (A): t_R = 0.76 min; [M+H]⁺: 587.52.

25

Ejemplo 1.44.1: 2-(6-(2-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida

30 *Ácido* 2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxílico

35 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 17 (paso 3.) a partir de 2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 1.27.3). LC-MS (A): t_R = 0.84 min; [M+H]⁺: 557.95.

40 2-(6-(2-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida

40

45 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C) a partir de ácido 2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxílico usando metilamina en lugar de dimetilamina. LC-MS (A): t_R = 0.90 min; [M+H]⁺: 571.02.

45

Ejemplo 1.44.2: 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi) acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida

50 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C) a partir de ácido 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxílico (Ejemplo 1.41.1) usando metilamina en lugar de dimetilamina. LC-MS (A): t_R = 0.79 min; [M+H]⁺: 589.13.

55

Ejemplo 1.45.1: 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-(hidroximetil)-tiofen-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

60 Este compuesto fue aislado como un subproducto mediante la preparación del ejemplo 1.69.1. LC-MS (A): t_R = 0.77 min; [M+H]⁺: 561.13.

Ejemplo 1.46.1: ácido 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi) acetil)-2-metil-

5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxílico

5 A una solución de 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi) acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-5-il)tiofen-3-carboxilato de metilo (40mg) en metanol (1 mL) se le agregó NaOH ac. 1N (0.2 mL). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante 27 h. La mezcla se evaporó al vacío. La mezcla se diluyó con DCM y HCl ac. sat.. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con DCM. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (38 mg de una sal blanca) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0.78 min; [M+H]⁺: 574.87.

Ejemplo 1.48.1: 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi) acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxamida

15 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de ácido 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxílico (Ejemplo 1.41.1) usando amoníaco en lugar de dimetilamina. LC-MS (A): t_R = 0.74 min; [M+H]⁺: 575.21.

20 **Ejemplo 1.49.1: 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-etanona**

25 *5-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo*

30 A una solución de 5-(2-bromotiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg) en DMF (1 mL) se le agregó clorhidrato de 3-3-difluoroazetidina (28 mg) y K₂CO₃ (76 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante toda la noche. Se agregó más clorhidrato de 3-3-difluoroazetidina (28 mg) y DIPEA (0.04 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 70 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y EA. Las capas se separaron y la fase ac. se lavó dos veces con EA. Las capas org. combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 2g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 26, velocidad de flujo: 8 mL/min) para proporcionar 66 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A): t_R = 0.88 min; [M+H]⁺: 469.07.

40 *5-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)tiazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina*

45 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.) a partir de 5-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. LC-MS (A): t_R = 0.51 min; [M+H]⁺: 368.90.

2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-etanona

50 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de 5-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)tiazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina y ácido 4. LC-MS (A): t_R = 0.86 min; [M+H]⁺: 622.94.

55 **Ejemplo 1.51.1: 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-(etilamino)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona**

60 *(1,4-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-il)(etil)carbamato de terc-butilo*

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir de etil(5-formil-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbamato de terc-butilo y el aldehído 22. LC-MS (A): t_R = 0.62 min;

[M+H]⁺: 432.44.

(5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)(etil)carbamato de terc-butilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de (1,4-dimetil-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-il)(etil)carbamato de terc-butilo y ácido 4. LC-MS (A): t_R = 0.93 min; [M+H]⁺: 686.67.

2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-(etilamino)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.) a partir de (5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)(etil)carbamato de terc-butilo. LC-MS (A): t_R = 0.70 min; [M+H]⁺: 585.99.

Ejemplo 1.52.1: *1-(5-(2-Amino-5-fluorotiazol-4-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona*

(5-fluoro-4-((metoxi(metil)amino)metil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de (4-((metoxi(metil)amino)metil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (1 g) en THF (45 mL) se le agregó a -78°C nBuLi 1.6 M en hexano (4.9 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 3 h. Se agregó NFSI (1.8 g) y la mezcla se dejó calentar hasta -10°C. La mezcla se diluyó con HCl 1N, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con Et₂O. Las capas org. combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 1 a 6, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 249 mg de un aceite amarillo. LC-MS (A) t_R = 0.55 min; [M+H]⁺: 188.09.

(5-fluoro-4-formiltiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (4-((metoxi(metil)amino)metil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (125 mg) en THF (6 mL) y NaClO (0.86 mL) en agua (0.6 mL) se agitó a rt durante 16 h. El solvente se evaporó al vacío. La mezcla se diluyó con DCM y NaHCO₃ ac. sat., las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se lavaron, se separaron por filtración sobre separador de fases y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (135 mg, aceite amarillo) se utilizó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS (A): t_R = 0.78 min; [M+H]⁺: no visible.

(5-fluoro-4-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir de (5-fluoro-4-formiltiazol-2-il)carbamato de terc-butilo. LC-MS (A): t_R = 0.64 min; [M+H]⁺: 410.92.

(4-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-5-fluorotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de (5-fluoro-4-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo y ácido 4. LC-MS (A): t_R = 0.94 min; [M+H]⁺: 665.15.

1-(5-(2-Amino-5-fluorotiazol-4-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.) a partir de (4-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-

tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-5-fluorotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo. LC-MS (A): t_R = 0.76 min; [M+H]⁺: 564.93.

Ejemplo 1.63.1: 1-(5-(4-(2H-Tetrazol-5-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]-tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona

5-((2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-5-il)-tiofen-3-carboxilato de metilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir de 5-formiltiofen-3-carboxilato de metilo (aldehído 7). LC-MS (A): t_R = 0.51 min; [M+H]⁺: 334.96.

5-(4-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el aldehído 22 (paso 2.) a partir de 5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-tiofen-3-carboxilato de metilo. LC-MS (A): t_R = 0.93 min; [M+H]⁺: 434.90.

ácido 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxílico

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 17 (paso 3.) a partir de 5-(4-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]-tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. LC-MS (A): t_R = 0.80 min; [M+H]⁺: 420.81.

5-(4-carbamoiltiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de ácido 5-(6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4] tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxílico y amoníaco. LC-MS (A): t_R = 0.71 min; [M+H]⁺: 419.98.

5-(4-cianotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 5-(4-carbamoiltiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (270 mg) y reactivo de Burgess (176 mg) se agitó a rt durante 3 h. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ ac. sat., las capas se separaron y la capa ac. se lavó con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 5g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 5 a 55, velocidad de flujo: 10 mL/min) para proporcionar 206 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.92 min; [M+H]⁺: 401.99.

5-(2-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-5-il)-tiofen-3-carbonitrilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 1 (paso 2.) a partir de 5-(4-cianotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. LC-MS (A): t_R = 0.47 min; [M+H]⁺: 302.00.

5-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carbonitrilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de 5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-5-il)tiofen-3-carbonitrilo y ácido 4. LC-MS (A): t_R = 0.88 min; [M+H]⁺: 555.90.

1-(5-(4-(2H-Tetrazol-5-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]-

imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona

Una solución de 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahydro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carbonitrilo (44 mg), NaN₃ (8 mg) y NH₄Cl (7 mg) en DMF (2 mL) se agitó a 110°C durante 36 h. Adicionalmente, se agregó NaN₃ (16 mg) y la mezcla se agitó a 150°C durante 36 h. La mezcla se diluyó con agua y EA, las capas se separaron y la capa ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC preparativa -MS (I) a) para proporcionar 10 mg de un aceite naranja. LC-MS (A): t_R = 0.79 min; [M+H]⁺: 599.15.

Ejemplo 1.69.1: 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-((dimetilamino)-metil)tiofen-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

A una solución de 4-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carbaldehído (35 mg) en MeOH (1 mL) se agregó dimetilamina en etanol (0.012 mL). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante toda la noche. Se agregó borohidruro sódico (4 mg) y la mezcla resultante se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con NaOH ac. 1N y EA, las capas se separaron y la capa ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 12 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): t_R = 0.66 min; [M+H]⁺: 588.44.

Ejemplo 1.70.1: 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

4-Fluoro-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carbonitrilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir de 4-fluoro-5-formiltiofen-2-carbonitrilo (aldehído 28). LC-MS (A): t_R = 0.50 min; [M+H]⁺: 320.10.

5-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahydro[1,3,4]-tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluorotiofen-2-carbonitrilo

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de 4-fluoro-5-(2-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carbonitrilo y ácido 4. LC-MS (A): t_R = 0.91 min; [M+H]⁺: 573.97.

2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-(1H-tetrazol -5-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona

Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por ejemplo 1.63.1 (paso 8.) a partir de 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahydro[1,3,4]-tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluorotiofen-2-carbonitrilo. LC-MS (A): t_R = 0.82 min; [M+H]⁺: 616.85.

Ejemplo 1.84.1: 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida

4-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-fluorobenzaldehído

Una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (400 mg) y 2-bromoetil éter de bencilo (0.677 mL) en DMF (10 mL) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó a rt con agua y DCM, las capas se separaron y la capa ac. se lavó con DCM. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CC (Büchi Sepacore, cartucho 20g, solvente A: Heptano, solvente B: EA, gradiente en %B: 5 a 10, velocidad de flujo: 8 mL/min) para proporcionar 760 mg de un aceite incoloro. LC-MS (A) t_R = 0.91 min; [M+H]⁺: 275.13.

5-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina

5 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método A a partir de 4-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-fluorobenzaldehído. LC-MS (A): $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+$: 439.12.

5-(2-(5-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N-ciclopropilpicolinamida

10 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de 5-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina y ácido 68. LC-MS (A): $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+$: 691.33.

15 *6-Cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida*

20 Una mezcla de 5-(2-(5-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N-ciclopropilpicolinamida (34 mg) y yodotrimetilsilano (0.18 mL) en $CHCl_3$ (0.8 mL) se agitó a rt durante 20 h. Se agregó MeOH (0.1 mL) y el solvente se evaporó al vacío. La mezcla se diluyó con bisulfuro de sodio ac. sat. y EA, las capas se separaron y la capa ac. se lavó con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (I) para proporcionar 14 mg de un sólido incoloro. LC-MS (A): $t_R = 0.76$ min; $[M+H]^+$: 601.16.

25 **Ejemplo 1.84.2: N-(6-Cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida**

30 *N-(5-(2-(5-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridin-2-il)metansulfonamida*

35 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el método C a partir de 5-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridina y ácido 9. LC-MS (A): $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+$: 701.31.

40 *N-(6-Cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida*

45 Este compuesto ha sido preparado a partir de N-(5-(2-(5-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridin-2-il) metansulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1.84.1 (paso 4.). LC-MS (A): $t_R = 0.71$ min; $[M+H]^+$: 611.17.

50

55

60

Tabla 2

	Ejemplo N°	IC ₅₀ [nM]	Ejemplo N°	IC ₅₀ [nM]	Ejemplo N°	IC ₅₀ [nM]
5	1.4.11	57	1.4.37	3	1.37.4	40
	1.4.12	57	1.4.41	6	1.37.5	9
10	1.4.13	5	1.9.1	5	1.38.1	113
	1.4.14	3	1.9.2	32	1.40.1	90
15	1.4.15	6	1.9.3	77	1.40.2	12
	1.4.16	7	1.9.4	32	1.41.1	65
20	1.4.17	2	1.9.5	22	1.43.1	26
	1.4.18	3	1.9.6	99	1.44.1	311
25	1.4.20	3	1.22.1	7	1.44.2	5
	1.4.22	10	1.22.2	25	1.45.1	33
30	1.4.23	247	1.22.3	136	1.46.1	18
	1.4.25	14	1.22.4	79	1.48.1	5
35	1.4.26	10	1.22.5	130	1.49.1	15
	1.4.27	6	1.22.6	39	1.51.1	58
40	1.4.28	6	1.22.7	81	1.52.1	6
	1.4.29	6	1.22.8	19	1.63.1	23
45	1.4.30	10	1.22.9	9	1.69.1	51
	1.4.32	3	1.36.1	384	1.70.1	13
50	1.4.33	2	1.37.1	176	1.84.1	14
	1.4.34	4	1.37.2	51	1.84.2	16
55	1.4.35	6	1.37.3	40		

II. Ensayos Biológicos

60 Las actividades inhibitoras sobre triptófano hidroxilasa 1 han sido medidas para cada compuesto de ejemplo usando el siguiente procedimiento:

Ensayo bioquímico *in vitro* usando lectura por fluorescencia

5 Para generar la enzima, se clona *TPH1* humana de longitud completa en el plásmido pET20b(+) (Novagen) y se expresó en *E. coli*. Las células bacterianas se rompen por sonicación sobre hielo y el lisado se aclaró por centrifugación. La proteína resultante en el pellet se vuelve a extraer y la TPH1 se purifica a partir del lisado obtenido por cromatografía de afinidad usando un análogo del cosustrato de pterina inmovilizado a la resina de la columna. La proteína es adicionalmente purificada por cromatografía de exclusión por tamaño para eliminar los agregados proteicos. Se determina la actividad de TPH1 usando un ensayo de fluorescencia. El ensayo de actividad enzimática se lleva a cabo a 15°C con atmósfera de oxígeno por la duración de 60 minutos en un volumen de 64 µl. La reacción se lleva a cabo en un buffer de Tris-HCl 0.1 M, se regula hasta pH 7.6, que contiene DTT 1 mM, 0.2 mg/mL de catalasa, 100 µM de diclorhidrato de (±)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropterina, 40 µM de L-triptófano, y 40-80 nM de TPH1. La reacción se inicia reuniendo L-triptófano con todos los otros sustituyentes de la reacción y se detiene mediante templado con ácido perclórico (HClO₄). Se determina la cantidad de 5-hidroxi-L-triptófano producida durante la reacción enzimática por lectura por fluorescencia. La fluorescencia, según lo determinado a 540 nm cuando se excita a 300 nm de longitud de onda, aumenta proporcionalmente al 5-hidroxi-L-triptófano formado. Los compuestos son preparados como solución inicial (stock) 10 mM en DMSO, luego se diluyen en placas de 384 pocillos usando DMSO seguido por una transferencia de las diluciones en la placa de ensayo. La fluorescencia se mide para cada pocillo y se compara la fluorescencia a una longitud de onda de 540 nm con la fluorescencia del vehículo en lugar del compuesto. Las actividades inhibitoras de los compuestos de ejemplo con respecto a la proteína TPH1 se determinan calculando el valor IC₅₀ (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática). Los valores de IC₅₀ calculados pueden fluctuar dependiendo del rendimiento diario de los ensayos bioquímicos. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la técnica. En el caso en que los valores de IC₅₀ han sido determinados varias veces para el mismo compuesto, se brinda el valor medio. Los valores de IC₅₀ de los compuestos ejemplificados se muestran en las tablas 1 y 2.

30

35

40

45

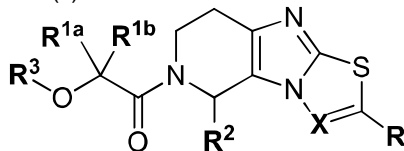
50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

Donde

X representa CH, o N;

R representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), o trifluoroalquilo(C₁₋₃);

R^{1a} y R^{1b} representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo; o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo;

R² representa arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir, o sustituido una, dos o tres veces, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- alquilo(C₁₋₄);
- alcoxi(C₁₋₄);
- cicloalquilo(C₃₋₆), que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno en el anillo;
- fluoroalquilo(C₁₋₃);
- fluoroalcoxi(C₁₋₃);
- halógeno;
- ciano;
- -(CH₂)_n-NR²¹R²², donde n representa el número entero 0 o 1; y
 - R²¹ y R²² representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); o
 - R²¹ y R²² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes flúor;
- carboxi;
- -CO-NR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
- -CO-alcoxi(C₁₋₄);
- -NR²⁵-CO-R²⁶, en donde R²⁵ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y R²⁶ representa alquilo(C₁₋₄) o un grupo -NR²⁷R²⁸ donde R²⁷ y R²⁸ representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
- hidroxí-alquilo(C₁₋₄);
- alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₁₋₄);
- hidroxí-alcoxi(C₂₋₄);
- alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₄);
- fenilo;
- heteroarilo de 5 miembros; o
- 3-metoxi-oxetan-3-ilo;

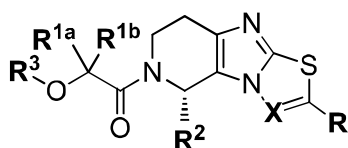
R³ representa arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir, o sustituido una, dos, tres o cuatro veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- -NR⁴-SO₂-Y-R⁵, donde
 - R⁴ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); Y representa un enlace directo; y R⁵ representa alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆); o
 - R⁴ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); Y representa -NR^Y- donde R^Y representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); y R⁵ representa alquilo(C₁₋₄); o
 - R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno y el grupo -SO₂-Y- al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, donde Y representa un enlace directo o -NR^Y- donde R^Y representa alquilo(C₁₋₃);

- $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, donde R^6 y R^7 representa independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), o cicloalquilo(C_{3-6}); o R^6 representa hidrógeno y R^7 representa hidroxilo, metoxi, o ciano;
- $-\text{SO}_2-\text{R}^8$ donde R^8 representa alquilo(C_{1-5}), $-\text{alquilen}(\text{C}_{2-4})-\text{CO}-\text{alcoxi}(\text{C}_{1-3})$, o $-\text{NR}^{81}\text{R}^{82}$, en donde R^{81} y R^{82} representan independientemente hidrógeno o alquilo(C_{1-4});
- 5 • alquilo(C_{1-4});
- alcoxi(C_{1-4});
- fluoroalquilo(C_{1-3});
- fluoroalcoxi(C_{1-3});
- 10 • cicloalquilo(C_{3-6}) opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino;
- halógeno;
- ciano;
- alcoxi(C_{1-3})-alquilo(C_{1-4});
- alcoxi(C_{1-3})-alcoxi(C_{2-4});
- $-\text{CO}-\text{alcoxi}(\text{C}_{1-4})$;
- 15 • heteroarilo de 5 miembros;
- $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; donde m representa el número entero 0 o 1; y
 - R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo(C_{1-4}), fluoroalquilo(C_{2-3}), hidroxilo-alquilo(C_{2-4}), o alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{2-4}); o
 - R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puenteado o fusionados bicíclicos de 7 u 8 miembros saturado; donde independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un grupo $-\text{NR}^{11}-$ en donde R^{11} representa alquilo(C_{1-4}); y en donde dicho anillo o sistema de anillos es independiente y opcionalmente sustituido con:
 - uno o dos sustituyentes flúor; o
 - uno o dos sustituyentes metilo; o
 - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo;
- 20
- 25
- 30

en donde en el caso particular en donde R^3 representa heteroarilo el cual es piridinilo, dicho piridinilo puede estar presente adicionalmente en forma del respectivo N-óxido; o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la configuración absoluta del átomo de carbono que porta el sustituyente R^2 es según lo ilustrado en la Fórmula (I_E):



45 Fórmula (I_E);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 50 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde R^{1a} y R^{1b} ambos representan hidrógeno; o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 55 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X representa N; o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 60 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R representa alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo(C_{3-6}), o trifluoroalquilo(C_{1-3}); o su sal farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2

representa arilo o heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está independientemente sin sustituir, o sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- 5
- alquilo(C₁₋₄);
 - alcoxi(C₁₋₄);
 - cicloalquilo(C₃₋₆), que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno en el anillo;
 - fluoroalquilo(C₁₋₃);
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃);

10

 - halógeno;
 - $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en donde
 - n representa el número entero 0 o 1; y R^{21} y R^{22} representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); o
 - n representa el número entero 0; y R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes flúor;
 - carboxi;
 - $-\text{CO}-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, donde R^{23} y R^{24} representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);

20

 - $-\text{CO}-\text{alcoxi}(\text{C}_{1-4})$;
 - $-\text{NR}^{25}-\text{CO}-\text{R}^{26}$, donde R^{25} representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y R^{26} representa alquilo(C₁₋₄) o un grupo $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ donde R^{27} y R^{28} representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
 - hidroxialquilo(C₁₋₄);

25

 - hidroxialcoxi(C₂₋₄);
 - fenilo;
 - tetrazolilo; o
 - 3-metoxi-oxetan-3-ilo;

30 o su sal farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 representa fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido una, dos o tres veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- 35
- alquilo(C₁₋₄);
 - cicloalquilo(C₃₋₆);
 - fluoroalquilo(C₁₋₃); o
 - halógeno;
- 40

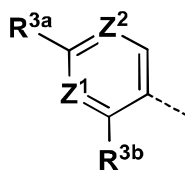
o R^2 representa heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo está sustituido una o dos veces, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- 45
- alquilo(C₁₋₄);
 - cicloalquilo(C₃₋₆);
 - fluoroalquilo(C₁₋₃); o
 - halógeno;

50 o su sal farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 representa un fragmento

55



60

en donde

Z¹ y **Z²** representa independientemente CH o N;

R^{3a} representa:

- 5
- $-\text{NR}^4-\text{SO}_2-\text{Y}-\text{R}^5$, en donde
 - **R⁴** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); **Y** representa un enlace directo; y **R⁵** representa alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆); o
 - **R⁴** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); **Y** representa $-\text{NR}^Y-$ donde **R^Y** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); y **R⁵** representa alquilo(C₁₋₄); o
 - **R⁴** y **R⁵** junto con el nitrógeno y el grupo $-\text{SO}_2-\text{Y}-$ al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros, en donde **Y** representa un enlace directo o $-\text{NR}^Y-$ en donde **R^Y** representa alquilo(C₁₋₃);
 - $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, en donde **R⁶** y **R⁷** representan independientemente hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆);
 - $-\text{SO}_2-\text{R}^8$ en donde **R⁸** representa $-\text{NR}^{81}\text{R}^{82}$, en donde **R⁸¹** y **R⁸²** representan independientemente hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
 - alquilo(C₁₋₄);
 - fluoroalquilo(C₁₋₃);
 - 20 • cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente sustituido una vez con dimetilamino;
 - halógeno;
 - ciano;
 - $-\text{CO}-\text{alcoxi}(\text{C}_{1-4})$;
 - heteroarilo de 5 miembros;
 - 25 • $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; en donde **m** representa el número entero 0 o 1; y
 - **R⁹** y **R¹⁰** representan independientemente hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₂₋₃), hidroxialquilo(C₂₋₄), o alcoxi(C₁₋₄)alquilo(C₂₋₄); o
 - **R⁹** y **R¹⁰** junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o un sistema de anillos puenteados o fusionados bicíclicos de 7 u
 - 30 8 miembros saturado; en donde independientemente dicho anillo o sistema de anillos contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o un grupo $-\text{NR}^{11}-$ en donde **R¹¹** representa alquilo(C₁₋₄); y en donde dicho anillo o sistema de anillos es independiente y opcionalmente sustituido con:
 - 35 ▪ uno o dos sustituyentes flúor; o
 - uno o dos sustituyentes metilo; o
 - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo; y

40 **R^{3b}** representa alquilo(C₁₋₄); halógeno; cicloalquilo(C₃₋₆); o fluoroalquilo(C₁₋₃);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

45 **9.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde **Z¹** representa N y **Z²** representa CH; o su sal farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en donde **R^{3a}** representa:

- 50
- $-\text{NR}^{41}-\text{SO}_2-\text{R}^{51}$, en donde **R⁴¹** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₃); y **R⁵¹** representa alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆); o
 - $-\text{NR}^{43}-\text{SO}_2-\text{R}^{53}$, en donde **R⁴³** y **R⁵³** junto con el nitrógeno y el grupo $-\text{SO}_2-$ al cual están unidos para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros;
 - 55 • $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, en donde **R⁶** y **R⁷** representan independientemente hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), o cicloalquilo(C₃₋₆);
 - **R^{3b}** representa alquilo(C₁₋₄); halógeno; o cicloalquilo(C₃₋₆);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

60 **11.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

- **R³** representa 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)-fenilo; o
- **R³** representa 2-cloro-6-(carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(metil-carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(dimetil-carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(dietyl-carbamoil)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropil-(metil)-carbamoil)-piridin-3-ilo, 6-(ciclopropil-carbamoil)-2-etil-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(*N*-metil-metilsulfonamido)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-(ciclopropilosulfonamido)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-((*N*-metilsulfamoil)amino)-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-((*N,N*-dimetilsulfamoil)amino)-piridin-3-ilo, 2-etil-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-ilo, o 6-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-2-etil-piridin-3-ilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado del grupo que consiste en:

- 1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(naftalen-2-iloxi)etanona;
 1-(5-(2-ciclopropilopirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi) etanona;
 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(5-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
 1-(5-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(5-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-feniloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-feniloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
N-(5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-il) acetamida;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-4,5-difluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-4-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
N-(6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
 1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinonitrilo;
 1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona;
 2-((2-cloro-5-fluoro-6-yodopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;

- 2-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 5 2-((2-cloro-5-fluoro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 10 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
1-(5-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- 15 1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(dimetilamino) piridin-3-il)oxi)etanona;
4-(2-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-3-metilbencensulfonamida;
- 20 1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)oxi)etanona;
1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(trifluorometil) piridin-3-il)oxi)etanona;
- 25 6-cloro-5-(2-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
3-cloro-4-(2-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 30 1-(5-(6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi) etanona;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(dimetilamino)metil)tiazol-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 35 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-4-carboxamida;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il) tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
- 40 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)il) etanona;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
- 45 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxilato de metilo;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)-tiazol-5-il) -2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 50 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 55 2-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 60 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(dimetilamino)-tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
6-cloro-5-(2-(5-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;

- 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
5 2-((4-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-
dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
1-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo;
10 1-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetil-1H-pirazol-3-
carboxamida;
(R)-6-cloro-N,N-dietil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
(R)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-
15 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
4-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-3-metilbencensulfonamida;
2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-
dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
20 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
metansulfonamida;
2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
25 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
2-(4-(aminometil)-2-clorofenoxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
30 2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-
metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
ciclopropansulfonamida;
35 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
carboxamida;
6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) -N-metilpicolinamida;
40 (R)-6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8 -dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
dimetilpicolinamida a);
5-(6-(2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
45 carboxamida;
5-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
carboxamida;
5-(6-(2-((2-cloro-6-cianopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
50 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
carboxamida;
5-(6-(2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida;
5-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
55 tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-
dimetiltiofen-2-carboxamida;
6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
dimetilpicolinamida;
60 5-(6-(2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida;
5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-

- carboxamida;
 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-
 carboxamida;
 5
 5-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-
 carboxamida;
 5-(6-(2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metil tiofen-2-
 10
 carboxamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) -N,N-
 dimetilpicolinamida;
 5-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
 15
 tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il) -4-fluoro-N-metiltiofen-2-
 carboxamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-(metilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
 20
 5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-
 carboxamida;
 5-(6-(2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen-2-carboxamida;
 25
 5-(6-(2-((2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro -
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N-metiltiofen -2-
 carboxamida;
 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)furan-2-carboxilato de metilo;
 30
 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo;
 2-(6-(2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo;
 2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenolxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo;
 35
 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;
 2-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxilato de metilo;
 2-(6-(2-((2-cloro-6-(ciclopropansulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
 40
 tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxilato de
 metilo;
 2-(6-(2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
 tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-5-carboxilato de
 metilo;
 45
 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)oxazol-4-carboxilato de etilo;
 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil -7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil) -2-metil-
 50
 7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-carboxilato de etilo;
 5-(6-(2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-carboxilato de etilo;
 55
 5-(6-(2-(2-cloro-4-cianofenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-carboxilato de etilo;
 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
 N-(3-cloro-4-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)
 60
 metansulfonamida;
 (R)-2-((2-cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-

- metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 (R)-2-((2-cloro-6-(1-(dimetilamino)ciclopropilo)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 5 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 10 (R)-N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N-metilmetansulfonamida;
 (R)-N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
 15 (R)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 (R)-2-((2-cloro-4-etilpirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 20 (R)-N-(4-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)pirimidin-2-il)metansulfonamida;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 25 (R)-N-(5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-metoxipiridin-2-il)metansulfonamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
 3-cloro-4-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 35 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 40 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)ciclopropanosulfonamida;
 45 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 3-cloro-4-(2-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoksi)-1-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 50 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 (R)-6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 55 1-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetid-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
 60 6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]

- tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
N-(6-cloro-5-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
5 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
il)metansulfonamida;
N-(3-cloro-4-(2-(5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
10 oxoetoxi)fenil)metansulfonamida;
5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida;
5-(6-(2-((2-cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida;
5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
15 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-2-carboxamida;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
20 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
25 metansulfonamida;
2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-((dimetilamino)-metil) tiofen-2-il)-2-
metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-etanona;
2-(6-(2-((2-Cloro-6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida;
2-(6-(2-((2-Cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
30 tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-
carboxamida;
2-(6-(2-((2-Cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida;
2-(6-(2-((2-Cloro-6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
35 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida;
2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiazol-5-carboxamida;
ácido 4-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-2-carboxílico;
40 N-(6-cloro-5-(2-(2-metil-5-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-
45 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)etanona;
1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)etanona;
50 3-((6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
sulfonil)propanoato de metilo;
6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-sulfonamida;
55 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-((2-hidroxietil)-(metil)amino)piridin-3-il)oxi)etanona;
1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-((2-metoxietil)-(metil)amino)piridin-3-il)oxi)etanona;
1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
60 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(2,5-dimetilpirrolidín-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
N-(6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-

- ciclopropansulfonamida;
 1-(6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) pirrolidin-2-
 5 ona;
 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-3-il)oxi)etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 10 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-((3S,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)piridin-3-
 il)oxi)etanona;
 15 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 2-((6-amino-2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-etanona;
 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 20 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-(ciano-
 metil)picolinamida;
 3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 25 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-hidroxi-picolinamida;
 3-Cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzamida;
 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)oxi) etanona;
 30 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-ciclopropilopiridin-3-il)oxi)-etanona;
 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il) fenoxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 35 c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)etanona;
 N-(3-Cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)
 ciclopropansulfonamida;
 5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 40 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-1-etil-1H-pirazol-3-carboxilato de
 metilo;
 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il) piridin-3-il)oxi)etanona;
 2-((6-(2-Oxa-5-azabicclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-
 45 fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-
 il)etanona;
 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-(2-cloro-4-ciclopropilofenoxi)-etanona;
 1-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 50 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)piperazin-2-ona;
 2-((4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil) -2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) piridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 55 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil) amino)piridin-3-il)oxi)etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
 metansulfonamida;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3] imidazo[4,5-
 60 c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi) etanona;
 2-((4-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil) -2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;

- 6-Cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metoxipicolinamida;
- 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(1-(dimetilamino)ciclopropilo)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2,4-dimetilpirimidín-5-il)oxi)etanona;
- 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-ciclopropil-N-metilpicolinamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N-metilmetansulfonamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidín-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N',N'-dimetil-sulfamida;
- N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il) metansulfonamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N'-metil-sulfamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(difluorometil)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinato de metilo;
- 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
- 6-Cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)furan-2-il)-2-metil-7,8-dihidro[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 5-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilfuran-2-carboxamida;
- 2-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo;
- 6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(5-(metilcarbamoil)furan-2-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metilfuran-2-carboxamida;
- 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiloxazol-4-carboxamida;
- 2-(6-(2-((2-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida;
- 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N-metiltiazol-4-carboxamida;
- 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-(hidroximetil)-tiofen-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- ácido 5-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiofen-3-carboxílico;
- 1-(4-(6-(2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-2-il)-3-etilurea;
- 2-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-

- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)tiazol-4-carboxamida;
 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)tiazol-5-il)-
 2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-etanona;
 2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-7,8-
 5 dihidro[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(3-metoxioetan-3-il) tiofen-2-il)-2-
 10 metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-(etilamino)-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-
 il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(2-Amino-5-fluorotiazol-4-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-
 15 imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona;
 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
 metansulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 20 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-
 metilpicolinamida;
 (S)-N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
 metansulfonamidab);
 25 6-cloro-5-(2-(5-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
 dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 30 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
 dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(2,5-difluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 35 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(2-metil-5-il)-7,8-dihidro-
 40 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(2,4-difluorofenoxi)etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)etanona;
 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 45 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 4-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)bencensulfonamida;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)etanona;
 4-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 50 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-3-metilbencensulfonamida;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-
 il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 55 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-metil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-
 il)oxi)etanona;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 (5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 60 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)(1-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)
 ciclopropilo)metanona;
 2-cloro-3-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]

tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-1-óxido;
 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 3-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 5 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-2-etil-6-metilpiridin-1-óxido;
 6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinato de metilo;
 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-
 10 7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-
 15 7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
 6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
 metansulfonamida;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 20 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi) etanona;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-
 metilpicolinamida;
 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-
 25 7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi) etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 30 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-fluoropiridin-3-il)oxi) etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 35 2-(4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi) etanona;
 1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 40 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 6-cloro-N,N-dimetil-5-(2-(2-metil-5-(2-feniltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 45 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)
 metansulfonamida;
 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,3-difluoro-4-
 metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-
 50 il)etanona;
 2-((2-cloro-4-etilpirimidin-5-il)oxi)-1-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
 N-(5-(2-(5-(2,3-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il) metansulfonamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(2,3-difluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 55 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 1-(5-(4-(2H-Tetrazol-5-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]-tiadiazolo-
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona;
 5-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dietil-4-fluorotiofen-2-
 60 carboxamida;
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-(3-metoxioetan-3-il)tiazol -2-il)-2-
 metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;

- 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 5 6-cloro-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida; N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- 10 2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona; 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
- 15 2-((2-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona; N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)-N-metilmetansulfonamida;
- 20 N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il) metansulfonamida; (R)-1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- 25 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-((dimetilamino)-metil) tiofen-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona; 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 30 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona; 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 35 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(2-metil-5-(2-morfolinotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona; 2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona; N-ciclopropil-6-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) picolinamida;
- 40 N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida; N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-etil-4-metiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- 45 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-isopropil-4-metiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida; N-(5-(2-(5-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il) metansulfonamida;
- 50 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2,5-difluoro-4-metilfenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida; N-(6-cloro-5-(2-(5-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 55 N-(6-cloro-5-(2-(2-metil-5-(4-metil-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi) piridin-2-il)metansulfonamida;
- 60 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona; 1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi) etanona;

- 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
- 2-((2-cloro-6-(dimetilamino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil) tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)etanona;
- 2-((2-cloro-6-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-((dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- 5-(6-(2-((2-Cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetil-tiofen-3-carboxamida;
- 5-(6-(2-((2-Cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il) -N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida;
- 5-(6-(2-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida;
- 5-(6-(2-((2-Cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida;
- 6-Cloro-5-(2-(5-(4-(dimetilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]-tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetil-picolinamida;
- 6-Cloro-5-(2-(5-(4-(dimetilcarbamoil)tiofen-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]-tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metil-picolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- 3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il) metansulfonamida;
- 3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi) etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-etil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 3-cloro-4-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)etanona;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- (S)-1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4] tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanonac;
- 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
- N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-

[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
 N-(6-etil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-
 5 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
 1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-
 etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 10 N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida;
 1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-(
 naftalen-2-il)oxi)etanona;
 15 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoksi)-1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2,4-diclorofenoksi)-1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoksi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 20 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 25 2-(2-etil-4-fluorofenoksi)-1-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 30 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
 (p-toliloxi)etanona;
 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
 (o-toliloxi)-etanona;
 35 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
 (2,4-diclorofenoksi)etanona;
 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
 (4-cloro-2-metilfenoksi)etanona;
 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenoksi)etanona;
 40 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
 ((2-cloropiridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
 ((4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-oxi)etanona;
 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
 ((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)etanona;
 45 1-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-
 (isoquinolin-7-il)oxi)etanona;
 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoksi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2,4-diclorofenoksi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 50 1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-
 il)-2-(p-tolil-oxi)etanona;
 1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-
 il)-2-(o-tolil-oxi)etanona;
 55 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoksi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoksi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 60 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoksi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo

- [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2,4-diclorofenoxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo
 5 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-
 10 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2-cloro-5-metilfenoxi)-1-(5-(tieno[2,3-b]piridin-2-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 ((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 15 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 20 1-(5-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-
 6(5H)-il)-2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-
 6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-7,8-
 25 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-
 30 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-
 (2-(trifluorometil)-fenoxi)etanona;
 1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin
 -6(5H)-il)-2-(p-toliloxi)etanona;
 1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-2-
 35 (o-toliloxi)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((5-cloro-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-
 7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il) etanona;
 40 ((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenoxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7,8-
 dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 45 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil) -7,8-
 dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-
 2-(isoquinolin-7-iloxi)etanona;
 2-(2-etil-4-fluorofenoxi)-1-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7,8-dihidrotiazolo [2',3':2,3]-
 50 imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin -6(5H)-il)-
 2-(2-etil-4-fluorofenoxi)etanona;
 1-((5R)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-4a,5-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-
 6(7H)-il)-2-(2-cloro-4-morfolinofenoxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-
 55 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-
 2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-
 2-((2-cloro-6-(morfolinometil)piridin-3-il)oxi)etanona;
 60 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-
 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etanona;
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c] piridin-6(5H)-il)-

2-((2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
 5 1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 2-(2,4-diclorofenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 10 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-(5-(3,5-di-metilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-(4-cloro-2-etilfenoxi)-1-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7,8-dihidrotiazolo[
 2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 15 2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)-1-(5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 2-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo-[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)etanona;
 20 6-cloro-5-(2-(5-(5-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidrotiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinonitrilo;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-
 25 6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo [4,5-c]piridin-
 6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
 c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
 N-(3-cloro-4-(2-(5-(3-fluorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-tiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-
 30 c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)fenil)metansulfonamida;
 5-(6-(2-(2-cloro-4-(metilsulfonamido)fenoxi)-acetil)-5,6,7,8-
 tetrahidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-4-fluoro-N,N-dimetiltiofen-2-
 carboxamida;
 6-cloro-5-(2-(5-(5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-tiofen-2-il)-7,8-
 35 dihidrotiazolo[2',3':2,3]imidazo-[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-
 dimetilpicolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]-imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 il)metansulfonamida;
 40 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-
 il)metansulfonamida;
 2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)-1-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-
 2-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-
 45 il)etanona;
 N-(6-etil-5-(2-(5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro -
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 il)metansulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-
 50 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 il)metansulfonamida;
 N-(6-etil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 il)metansulfonamida;
 N-ciclopropil-5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-
 55 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
 N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]
 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-
 il)metansulfonamida;
 60 1-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-
 etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-

- [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 5 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpiridin-2-il)metansulfonamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- 10 (S)-N-(6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(2-(difluorometil)-5-(2-fluoro-4-metilfenil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 15 N-ciclopropil-5-(2-(2-(difluorometil)-5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-etilpicolinamida;
- 1-(2-(difluorometil)-5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-etilpiridin-3-il)oxi)etanona;
- 20 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
- N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 25 N-(5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-ciclopropilopiridin-2-il)metansulfonamida;
- N-(6-cloro-5-(1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)ciclopropoxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 30 5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,6-diciclopropilpicolinamida;
- 35 N-(6-cloro-5-((1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)piridin-2-il)metansulfonamida;
- 6-cloro-5-(1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)ciclopropoxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 40 6-cloro-5-((1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)-N,N-dimetilpicolinamida;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)oxi)etan-1-ona;
- 45 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida;
- 6-cloro-5-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-N,N-dimetilpiridin-2-sulfonamida;
- 50 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)etan-1-ona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((7-metoxi-2-metilquinolin-4-il)oxi)etan-1-ona;
- 55 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((7-cloro-8-metilquinolin-4-il)oxi)etan-1-ona;
- 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((5,8-difluoroquinolin-4-il)oxi)etan-1-ona;
- N-(5-(2-(5-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-4-etilpirimidin-2-il)metansulfonamida;
- 60 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-

- il)metansulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 N-(5-(2-(5-(4-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]
 5 tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloropiridin-2-
 il)metansulfonamida;
 5-(2-(5-(4-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)-6-cloro-N-ciclopropilpicolinamida;
 10 metil-4-(6-(2-((2-cloro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
 tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzoato;
 metil-4-(6-(2-((2-cloro-6-(ciclopropilcarbamoil)piridin-3-il)oxi)acetil)-2-metil-5,6,7,8-
 tetrahidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzoato;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 15 il)metansulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-
 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-
 20 dihidro-[1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 il)metansulfonamida;
 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 25 il)metansulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(metoximetil)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 30 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 il)metansulfonamida;
 6-cloro-N-ciclopropil-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)picolinamida;
 35 N-(6-cloro-5-(2-(5-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-7,8-dihidro-
 [1,3,4]tiadiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-oxoetoxi)piridin-2-
 il)metansulfonamida;
 1-(5-(5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-3-il)-2-metil-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((2-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)oxi)etan-1-
 40 ona; y
 1-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(fluorometil)-7,8-dihidro-[1,3,4]tiadiazolo
 [2',3':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-6(5H)-il)-2-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-2-
 etilpiridin-3-il)oxi)etan-1-ona;
- 45 o su sal farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, uno o más
 50 compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o su sal farmacéuticamente
 aceptable, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o su sal
 farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un medicamento.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o su sal
 55 farmacéuticamente aceptable, para utilizar en la prevención o tratamiento de enfermedades o
 trastornos seleccionados entre enfermedad pulmonar incluyendo enfermedad pulmonar intersticial,
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar incluyendo
 hipertensión arterial pulmonar, neumonitis por radiación, asma, y síndrome de dificultad
 60 respiratoria adulta; osteoporosis; trastornos gastrointestinales incluyendo enfermedad intestinal
 inflamatoria, síndrome de intestino irritable posinfeccioso, enfermedad celíaca, constipación
 idiopática, y síndrome de intestino irritable; colitis ulcerativa; síndrome carcinoide; enfermedad
 valvular mixomatosa; trombosis; trastornos del sueño; dolor; diabetes tipo 1 y tipo 2; trastornos

5 inmunológicos; enfermedad hepática; hipertensión aguda y crónica; cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de próstata, y tumores neuroendocrinos con elevada secreción de serotonina; hemorragia subaracnoidea; migraña abdominal; síndrome de CREST; síndrome de Gilbert; náuseas; síndrome de serotonina; trastornos anorrectales funcionales; distensión abdominal funcional (“bloating”); y enfermedades inflamatorias que incluyen esclerosis múltiple y esclerosis sistémica.

10 **16.** Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende la acilación de un compuesto de Fórmula (IV):



Fórmula (IV)

20 en donde R² y X son según lo definido para el compuesto respectivo de Fórmula (I).

25 **17.** Un compuesto de la Fórmula (IV):



Fórmula (IV)

35 donde R² y X son según lo definido para los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

40

45

50

55

60