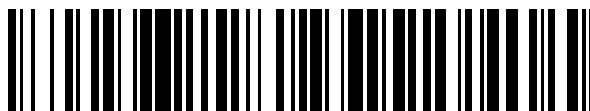


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 510**

51 Int. Cl.:

C07D 271/10	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 471/10	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/438	(2006.01)	
A61P 3/00	(2006.01)	
A61P 5/00	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2016 PCT/KR2016/008218**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017 WO17018805**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2016 E 16830838 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3328844**

54 Título: **Derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida como inhibidores de histona desacetilasa 6 y composición farmacéutica que comprende los mismos**

30 Prioridad:

27.07.2015 KR 20150106177

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEE, JAEKWANG;
HAN, YOUNGHUE;
KIM, YUNTAE;
MIN, JAEKI;
BAE, MISEON;
KIM, DOHOON;
JIN, SEOKMIN y
KYUNG, JANGBEEN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 774 510 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida como inhibidores de histona desacetilasa 6 y composición farmacéutica que comprende los mismos

5

[Campo técnico]

La presente divulgación se refiere a compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida que tienen actividad inhibidora de histona desacetilasa 6 (HDAC6), a estereoisómeros de los mismos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; a usos de los mismos para la preparación de medicamentos terapéuticos; a métodos para tratar enfermedades usando los mismos; a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos; y a métodos para preparar los mismos.

10

[Antecedentes de la técnica]

15

Las modificaciones postraduccionales, tales como la acetilación, son módulos reguladores cruciales nucleares de los procesos biológicos en las células y están estrechamente regulados por una multitud de enzimas. Las histonas son los principales componentes proteicos de la cromatina y actúan como carretes alrededor de los cuales se enrollan las hebras de ADN. Además, el equilibrio de la acetilación y desacetilación de histonas es un papel crítico en la regulación de la expresión génica.

20

Las histona desacetilasas (HDAC) son enzimas que eliminan grupos acetilo de los restos de lisina en las proteínas histonas de la cromatina y se sabe que están asociadas con el silenciamiento génico e inducen la detención del ciclo celular, la inhibición angiogénica, la inmunorregulación, la muerte celular, etc. (Hassig *et al.*, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1997, 1.300-308). Además, se ha comunicado que la inhibición de la función enzimática de las HDAC induce la apoptosis de las células cancerosas *in vivo* reduciendo la actividad de los factores asociados con la supervivencia de células cancerosas y activando los factores asociados con la apoptosis de células cancerosas (Warrell *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* 1998, 90, 1621-1625).

25

En seres humanos, se han identificado 18 HDAC y se subdividen en cuatro clases basándose en su homología con las HDAC de levadura. Entre ellos, 11 HDAC usan cinc como cofactor y pueden dividirse en tres grupos: Clase I (HDAC1, 2, 3 y 8), Clase II (IIa: HDAC4, 5, 7 y 9; IIb: HDAC6 y 10), Clase IV (HDAC 11). Además, 7 HDAC de la Clase III (SIRT 1-7) requieren de NAD⁺ en lugar de cinc como cofactor (Bolden *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006, 5(9), 769-784).

30

35

Diversos inhibidores de HDAC están en desarrollo preclínico o clínico, pero hasta la fecha, solo se han identificado como agentes anticáncer inhibidores no selectivos de HDAC y solo se han aprobado el vorinostat (SAHA) y la romidepsina (FK228) para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T. Sin embargo, se sabe que los inhibidores HDAC no selectivos provocan efectos secundarios tales como fatiga y náuseas, generalmente a altas dosis (Piekarz *et al.*, *Pharmaceuticals* 2010, 3, 2751-2767). Se ha indicado que dichos efectos secundarios se deben a la inhibición de las HDAC de clase I. Debido a dichos efectos secundarios, se ha limitado el uso de inhibidores de HDAC no selectivos en el desarrollo de fármacos distintos de fármacos antineoplásicos (Witt *et al.*, *Cancer Letters*, 2009, 277, 8-21).

40

Mientras tanto, se ha indicado que la inhibición selectiva de las HDAC de clase II no mostraría la toxicidad mostrada en la inhibición de las HDAC de clase I. Además, cuando se desarrollan inhibidores de HDAC selectivos, pueden superarse efectos secundarios tales como toxicidad, que están causados por la inhibición no selectiva de HDAC. Por tanto, los inhibidores de HDAC selectivos tienen el potencial de desarrollarse como agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de diversas enfermedades (Mattias *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 2008, 28, 1688-1701).

45

50

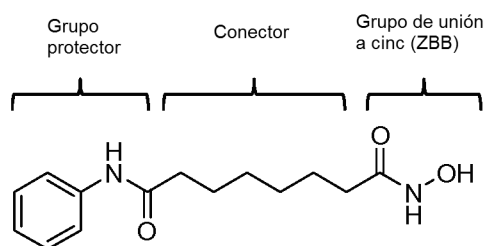
Se sabe que HDAC6, un miembro de las HDAC de clase IIb, está presente principalmente en el citoplasma y está implicado en la desacetilación de varios sustratos distintos de histonas (HSP90, cortactina, etc.), incluyendo tubulina, (Yao *et al.*, *Mol. Cell* 2005, 18, 601-607). HDAC6 tiene dos dominios catalíticos y el dominio de dedo de cinc del C-terminal puede unirse a proteínas ubiquitinadas. Se sabe que HDAC6 tiene como sustrato una serie de proteínas distintas de histona y por lo tanto, desempeña un papel importante en diversas enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas y trastornos neurodegenerativos (Santo *et al.*, *Blood* 2012 119: 2579-258; Vishwakarma *et al.*, *International Immunopharmacology* 2013, 16, 72-78; Hu *et al.*, *J. Neurol. Sci.* 2011, 304, 1-8).

55

La característica estructural común de diversos inhibidores de HDAC es una estructura que consiste en un grupo de tapa, un enlazador y un grupo de unión a cinc (ZBG), tal como se muestra en la siguiente estructura de Vorinostat. Muchos investigadores han llevado a cabo estudios acerca de la actividad inhibidora y la selectividad enzimática modificando estructuralmente el grupo de tapa y el enlazador. Entre estos grupos, se sabe que el grupo de unión a cinc desempeña un papel más importante en la actividad inhibidora y la selectividad enzimática (Wiest *et al.*, *J. Org. Chem.* 2013 78: 5051-5065; Methot *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 973-978).

60

65



Normalmente, el grupo de unión a cinc es un derivado del ácido hidroxámico o de benzamida. En el presente documento, el derivado del ácido hidroxámico muestra un potente efecto inhibidor de HDAC, pero tiene los inconvenientes de baja biodisponibilidad y de una fuerte actividad fuera de la diana. Además, el derivado de benzamida tiene un problema en que puede producir metabolitos tóxicos *in vivo*, ya que contiene anilina (Woster et al., Med. Chem. Commun. 2015, publicación on-line).

Por tanto, existe la necesidad de desarrollar inhibidores selectivo de HDAC 6 para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas y trastornos neurodegenerativos, que tengan un grupo de unión a cinc con una biodisponibilidad mejorada y, al mismo tiempo, no provoquen efectos secundarios, al contrario que los inhibidores no selectivos que provocan efectos secundarios.

[Divulgación]

[Problema técnico]

Es un objetivo de la presente divulgación proporcionar compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida que tienen actividad inhibidora selectiva de HDAC6, estereoisómeros de los mismos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida que tienen actividad inhibidora selectiva de HDAC6, estereoisómeros de los mismos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todavía otro objetivo más de la presente divulgación es proporcionar métodos para preparar los nuevos compuestos.

Todavía otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de HDAC6, incluyendo enfermedades infecciosas; neoplasias; enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas; trastornos mentales y del comportamiento; enfermedades neurológicas; enfermedades del ojo y anexos; enfermedades cardiovasculares; enfermedades respiratorias; enfermedades digestivas; enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo; enfermedades del sistema musculoesquelético y el tejido conectivo; o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas, que contienen el compuesto anterior.

Todavía otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar el uso de los compuestos para la preparación de medicamentos terapéuticos contra enfermedades asociadas con la actividad de HDAC6.

Otro objetivo más de la presente divulgación es proporcionar métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad de HDAC6, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

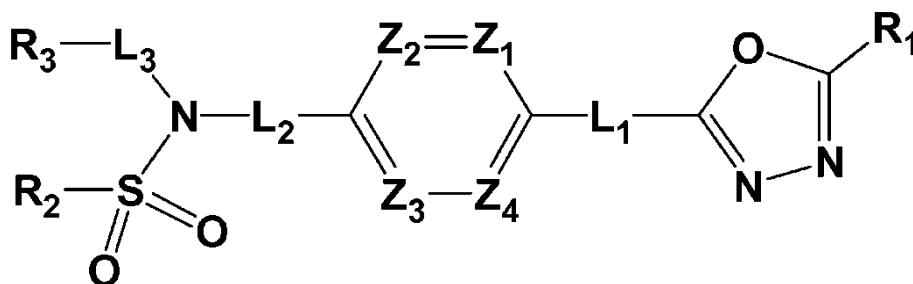
[Solución técnica]

Los presentes autores han descubierto compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida, que tienen actividad inhibidora de histona desacetilasa 6 (HDAC6) y han descubierto que estos compuestos pueden usarse para la inhibición o el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la histona desacetilasa 6 (HDAC6), completando así la presente divulgación.

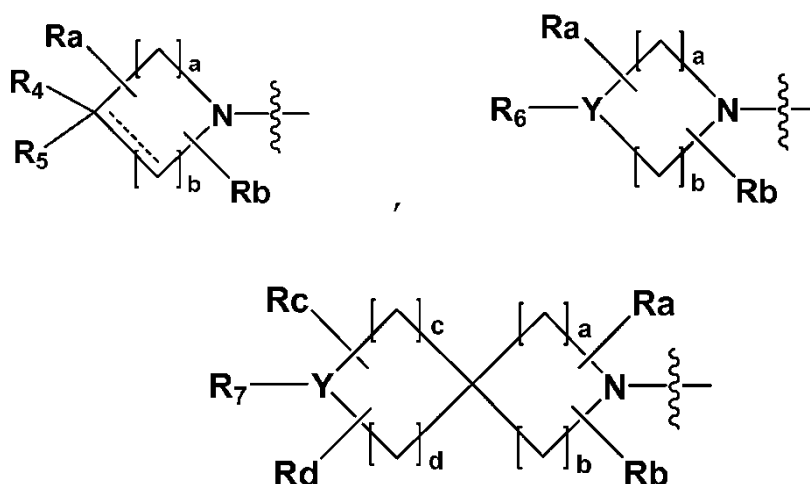
Compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida

Para conseguir los objetivos anteriores, la presente divulgación proporciona un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol sulfamida representado por la siguiente fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula I]



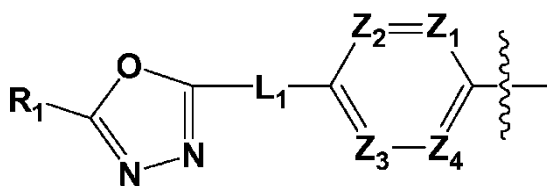
5 en donde L₁, L₂ o L₃ son cada uno independientemente -(alquilo C₀-C₂)-;
 Z₁ a Z₄ son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde R^Z es -H o -X; R₁ es -CX₂H o -CX₃;
 R₂ es



10

o -NR₈R₉,

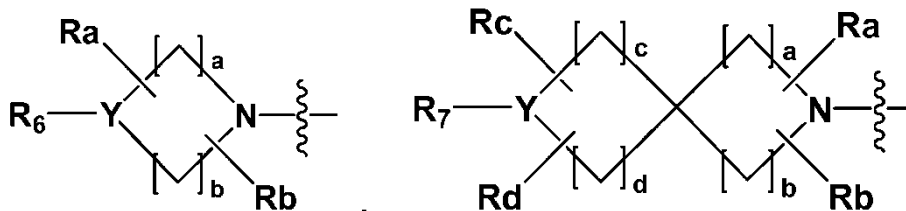
15 en donde Y es -N-, -O- o -S(=O)₂-,
 a a d son cada uno independientemente un entero de 1, 2 o 3,
 Ra a Rd son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄), la línea discontinua es un enlace sencillo o
 un doble enlace,
 R₄ y R₅ son cada uno independientemente -H, -X, -(alquilo C₁-C₄), arilo o -NReRf, siempre que la línea
 20 discontinua sea un doble enlace, R₅ no exista,
 Re y Rf son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄),
 cuando Y es -N-, R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-
 C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-O(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-CF₃, -(alquil C₁-C₄)-C(=O)-O(alquilo C₁-C₄), -
 S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₂-C₆), -arilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo, -heteroarilo
 25 o grupo protector de amina, en donde al menos un H del -(alquilo C₁-C₄) puede estar sustituido con -X o -OH,
 al menos un H del -arilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X, -OH o -CF₃, y el -
 (heterocicloalquilo C₂-C₆) puede contener un átomo de N, O o S en el anillo,
 y cuando Y es -O- o -S(=O)₂-, R₆ y R₇ son nulos,
 R₈ y R₉ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₂-
 C₆), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₂-C₆), -arilo, -heteroarilo o -(alquil C₁-C₄)-arilo, en donde al menos un
 30 H del -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₂-C₆), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₂-C₆), -arilo, -
 heteroarilo o -(alquil C₁-C₄)-arilo puede estar sustituido con -(alquilo C₁-C₄), -C(=O) - (alquilo C₁-C₄), -
 S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄) o -(heterocicloalquilo C₂-C₆); y
 R₃ es -H, -(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-O(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-C(=O)-O(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo
 35 C₃-C₇), -arilo, -heteroarilo o



5 en donde al menos un H del - (cicloalquilo C₃-C₇), -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X, -OH, - (alquilo C₁-C₄), -CF₃, -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquil C₂-C₆)-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-O(alquilo C₁-C₄), -O(alquilo C₁-C₄), -OCF₃, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄), -arilo, -heteroarilo o -NR₁₁R₁₂, R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄), R₁, L₁, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se han definido anteriormente; y X es F, Cl, Br o I.

10 De acuerdo con una realización preferente de la presente divulgación, L₁ o L₃ son cada uno independientemente -(alquilo C₀); L₂ es -(alquilo C₁); Z₁ a Z₄ son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde R^Z es -H o -X; R₁ es -CX₂H o -CX₃; R₂ es

15

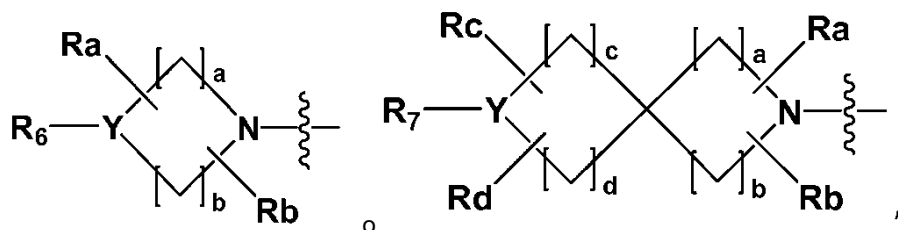


o -NR₈R₉,

20 en donde Y es -N-, -O- o -S(=O)₂-, a a d son cada uno independientemente un entero de 1 o 2, Ra a Rd son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄), cuando Y es -N-, R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo C₃-C₇) o -(heterocicloalquilo C₂-C₆), en donde al menos un H de -(alquilo C₁-C₄) puede estar sustituido con -X o -OH, y -(heterocicloalquilo C₂-C₆) puede contener un átomo de N, O o S, y cuando Y es -O- o -S(=O)₂-, R₆ y R₇ son nulos, R₈ y R₉ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄) o -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₂-C₆), en donde al menos un H del -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₂-C₆) puede estar sustituido con -(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄) o -(heterocicloalquilo C₂-C₆); R₃ es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H del -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X; y X es F, Cl, Br o I.

De acuerdo con una realización más preferente de la presente divulgación, L₁ o L₃ son cada uno independientemente -(alquilo C₀); L₂ es -(alquilo C₁); Z₁ a Z₄ son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde R^Z es -H o -X; R₁ es -CF₂H o -CF₃; R₂ es

35



40

en donde Y es -N- o -S(=O)₂-,

45 a a d son cada uno independientemente un entero de 1 o 2, Ra a Rd son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄),

cuando Y es -N-, R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄), - (cicloalquilo C₃-C₇) o -(heterocicloalquilo C₂-C₆), en donde al menos un H del - (alquilo C₁-C₄) puede estar sustituido con -X u -OH, y -(heterocicloalquilo C₂-C₆) puede contener un átomo de N, O o S,

5 y cuando Y es -S(=O)₂-, R₆ y R₇ son nulos;
R₃ es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H del -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X; y X es F, Cl, Br o I.

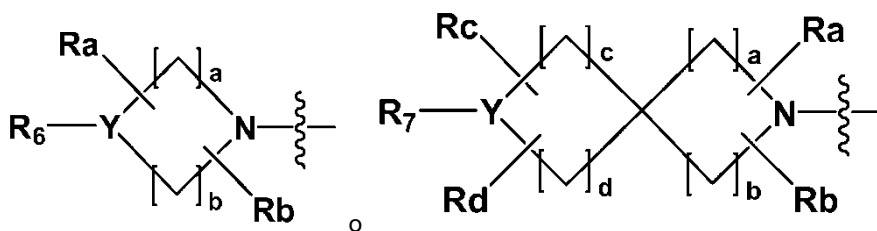
De acuerdo con una realización particularmente preferente de la presente divulgación,

L₁ o L₃ son cada uno independientemente -(alquilo C₀)-;

10 L₂ es -(alquilo C₁)-;

Z₁ a Z₄ son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde R^Z es -H o -X; R₁ es -CF₂H o -CF₃;

R₂ es



15

en donde Y es -N- o -S(=O)₂-,

a y b son 2, c y d son 1,

Ra a Rd son cada uno independientemente -H o - (alquilo C₁-C₄), cuando Y es -N-, R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄), - (cicloalquilo C₃-C₇) o - (heterocicloalquilo C₂-C₆), en donde al menos un H del - (alquilo C₁-C₄) puede estar sustituido con -X u -OH, y - (heterocicloalquilo C₂-C₆) puede contener un átomo de N, O o S,

20

y cuando Y es -S(=O)₂-, R₆ y R₇ son nulos;

R₃ es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H del -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -F; y X es F o Cl.

25

Los compuestos específicos representados por la fórmula I se muestran en la tabla 1 a continuación:

[Tabla 1]

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
1	11198		2	11199	
3	11293		4	11294	
5	11295		6	11296	

30

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
7	11297		8	11298	
9	11299		10	11300	
11	11301		12	11302	
13	11303		14	11304	
15	11305		16	11306	
17	11307		18	11308	
19	11309		20	11310	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
21	11311		22	11312	
23	11313		24	11314	
25	11315		26	11316	
27	11317		28	11318	
29	11319		30	11320	
31	11321		32	11322	
33	11363		34	11379	

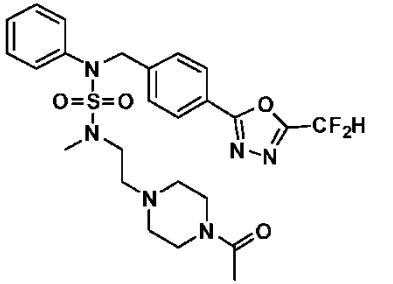
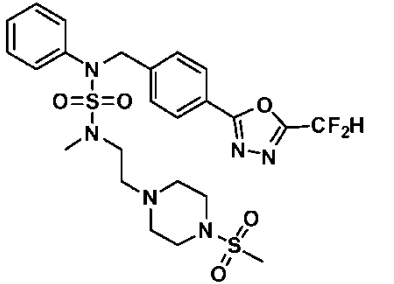
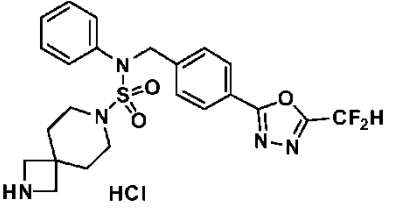
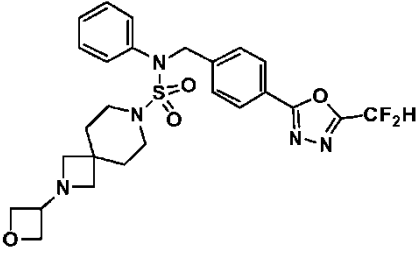
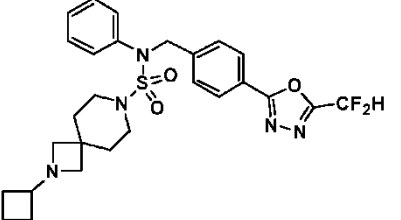
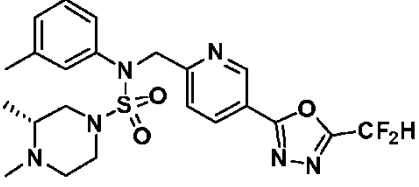
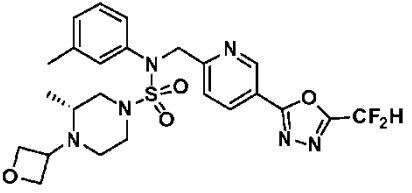
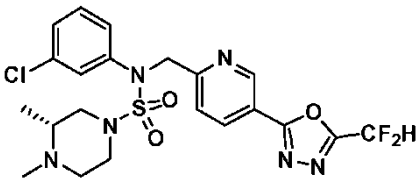
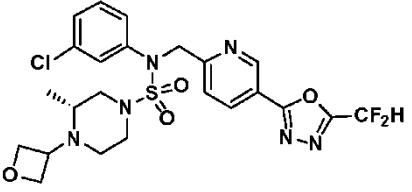
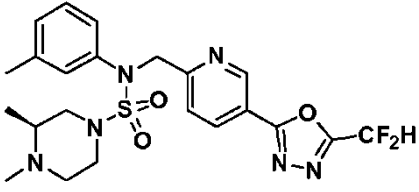
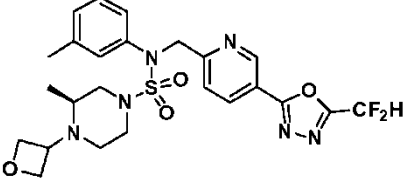
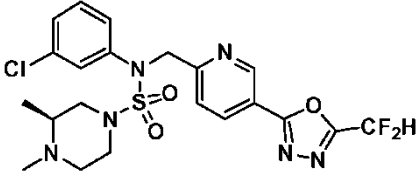
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
35	11440		36	11498	
37	11527		38	11528	
39	11574		40	11575	
41	11640		42	11641	
43	11642		44	11643	
45	11644		46	11651	
47	11652		48	11653	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
49	11654		50	11659	
51	11660		52	11661	
53	11662		54	11670	
55	11671		56	11672	
57	11673		58	11674	
59	11702		60	11704	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
61	11713		62	11714	
63	11787		64	11788	
65	11789		66	11823	
67	11824		68	11825	
69	11826		70	11827	
71	11828		72	11829	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
73	11830		74	11831	
75	11832		76	11833	

Preferentemente, los compuestos representados por la fórmula I, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden seleccionarse del grupo que consiste en los compuestos 11301, 11302, 11303, 11305, 11306, 11307, 11308, 11313, 11314, 11315, 11316, 11318, 11321, 11363, 11379, 11440, 11498, 11574, 11575, 11641, 11653, 11654, 11659, 11662, 11670, 11671, 11672, 11823, 11824, 11825, 11826, 11827, 11828, 11829, 11830, 11831, 11832 y 11833. Más preferentemente, los compuestos representados por la fórmula I, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden seleccionarse del grupo que consiste en los compuestos 11301, 11302, 11303, 11305, 11306, 11313, 11314, 11315, 11316, 11363, 11379, 11440, 11498, 11574, 11641, 11654, 11659, 11670, 11671, 11672, 11825, 11829, 11830, 11831 y 11832.

Como se usa en este documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal que se usa generalmente en el campo farmacéutico. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero sin limitación, sales con iones inorgánicos tales como iones calcio, potasio, sodio o magnesio, sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromico, ácido yódico, ácido perclórico o ácido sulfúrico, sales con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vanillico, ácido clorhídrico o similares, sales con ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalenosulfónico, sales con aminoácidos, tales como glicina, arginina o lisina, y sales con aminas, tales como trimetilamina, trietilamina, amoníaco, piridina o picolina.

En la presente divulgación, las sales preferidas incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido bromico, ácido maleico, ácido tartárico o similar, y ejemplos preferentes de tales compuestos incluyen los compuestos 11293, 11301, 11306, 11309, 11313, 11317, 11321 y 11787 desvelados en este documento.

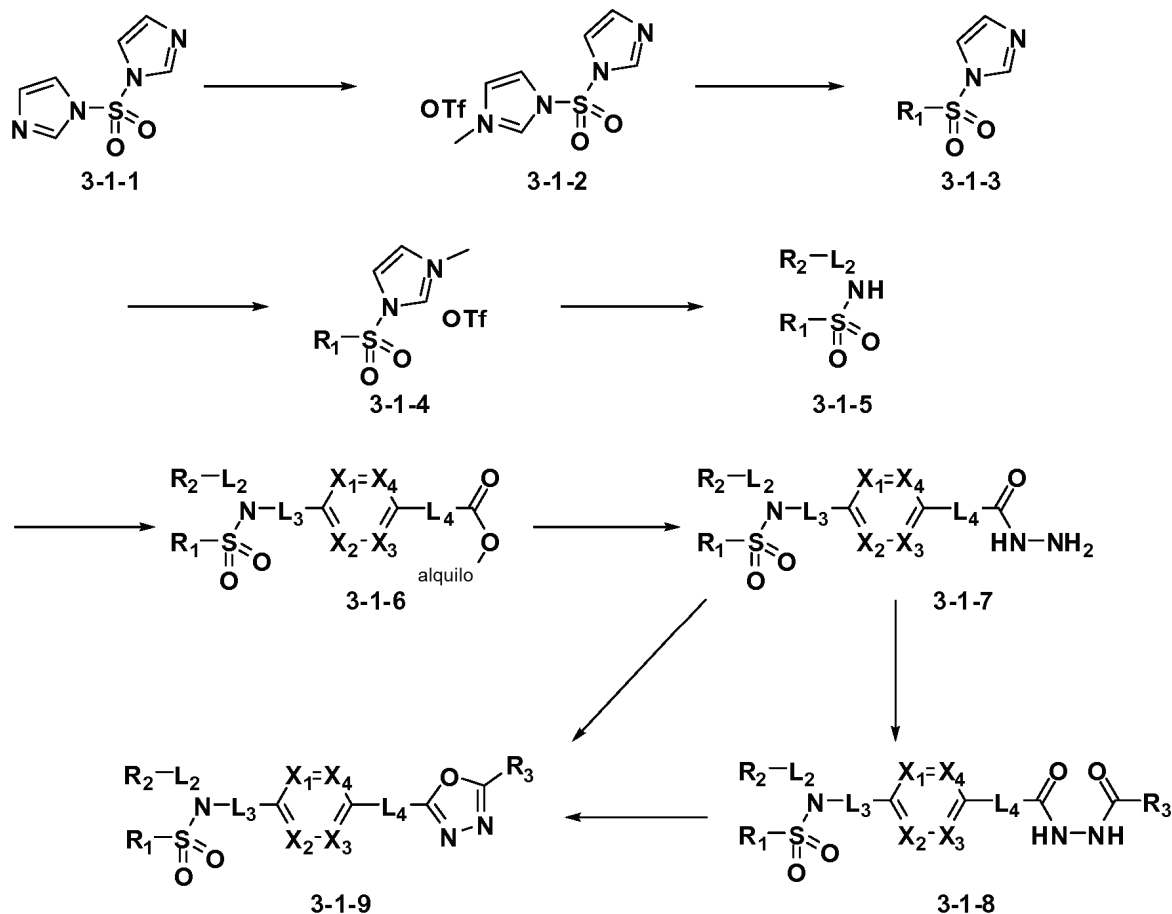
Los compuestos representados por la fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto, pueden existir en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los compuestos de fórmula I pueden separarse en dichos isómeros mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía en columna o HPLC. Alternativamente, los estereoisómeros de los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse mediante síntesis estereoespecífica, usando materiales de partida ópticamente puros y/o reactivos con una configuración conocida.

Métodos para preparación de compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida

La presente divulgación proporciona métodos para preparar los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida presentados por la fórmula I, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

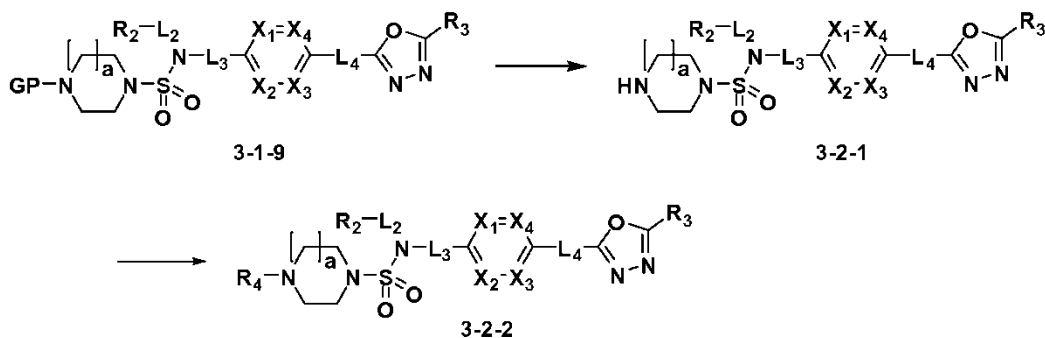
Métodos preferentes para la preparación de los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida presentados por la fórmula I, los estereoisómeros de los mismos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son como se muestran en los esquemas de reacción 1 a 6 a continuación y también incluyen modificaciones evidentes para los expertos en la materia.

[Esquema de reacción 1]



El esquema de reacción 1 anterior muestra un método general para la síntesis de compuestos que tienen estructura de sulfamida [Journal of Organic Chemistry, 2003, vol. 68, 115-119]. Como se muestra en el esquema de reacción 1, se introduce un grupo metilo en 1,1'-sulfonyldiimidazole para aumentar la reactividad, seguido de sustitución con una amina. Este proceso se realiza dos veces, preparando así un compuesto de fórmula 3-1-5. Después, se introduce un grupo alquilo en el compuesto de fórmula 3-1-5 en presencia de hidruro sódico, y el resto éster se sustituye con hidrazina, preparando así un compuesto de fórmula 3-1-7. Después, el compuesto de fórmula 3-1-7 se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético o anhídrido difluoroacético para sintetizar un compuesto de fórmula 3-1-9 o fórmula 3-1-8, que después reacciona con 1-metoxi-N-trietilaminiosulfonil-metanoimidato (reactivo de Burgess), sintetizando así los compuestos **11198**, **11199**, **11440** y **11498**, que tienen estructura de oxadiazol.

[Esquema de reacción 2]

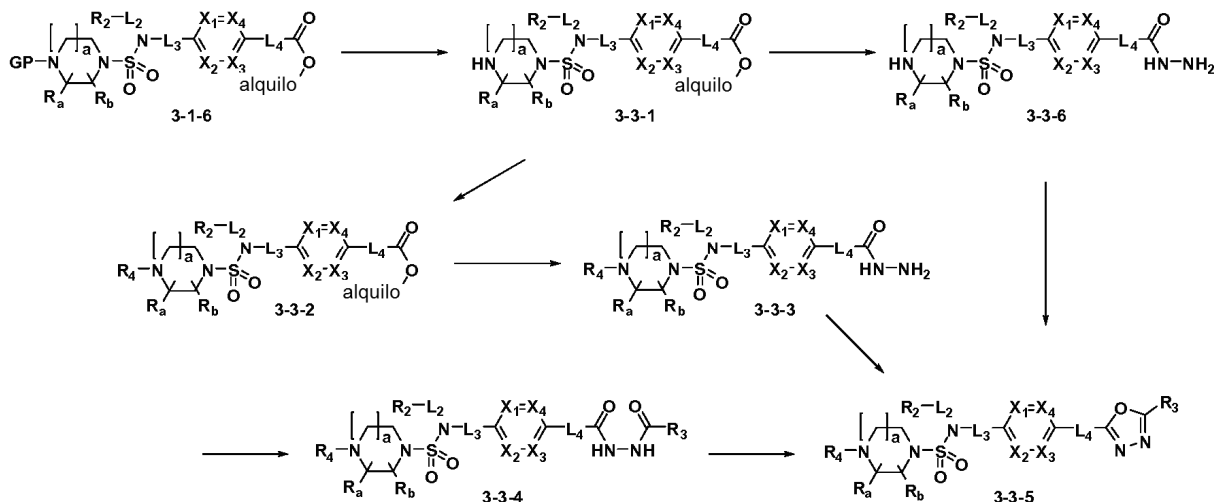


El esquema de reacción 2 anterior muestra un proceso de introducción de un sustituyente en una amina secundaria. Como se muestra en el mismo, se retira un grupo protector del compuesto de fórmula 3-1-9 sintetizado según el esquema de reacción 1, sintetizando así los compuestos **11293**, **11301**, **11309**, **11313**, **11317** y **11321**. A continuación, se introduce un sustituyente en el compuesto de fórmula 3-2-1 por reacción con cloruro de acilo o cloruro de sulfonilo, o se introduce un grupo alquilo en el compuesto de fórmula 3-2-1 por aminación reductora,

sintetizando así los compuestos **11294, 11295, 11296, 11297, 11298, 11299, 11300, 11302, 11303, 11304, 11305, 11306, 11307, 11308, 11310, 11311, 11312, 11314, 11315, 11316, 11318, 11319, 11320** y **11322**.

[Esquema de reacción 3]

5

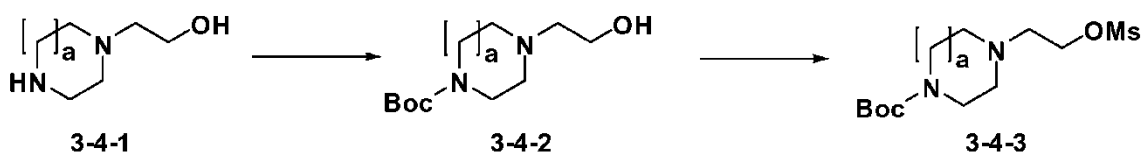


El esquema de reacción 3 anterior muestra otro proceso de introducción de un sustituyente en amina secundaria. Como se muestra en el mismo, el grupo protector del compuesto de fórmula 3-1-6 sintetizado según el esquema de reacción 1 se retira para sintetizar un compuesto de fórmula 3-3-1, y se introduce un grupo alquilo en el compuesto de fórmula 3-3-1 por aminación reductora, sintetizando así un compuesto de fórmula 3-3-2. A continuación, según el mismo método de síntesis mostrado en el esquema reacción 1, se sintetizan los compuestos **11363, 11379, 11527, 11528, 11574, 11575, 11640, 11641, 11642, 11643, 11644, 11651, 11652, 11653, 11654, 11659, 11660, 11661, 11662, 11670, 11671, 11672, 11673, 11674, 11823, 11824, 11825, 11826, 11827, 11828, 11829, 11830, 11831, 11832** y **11833**.

10

15

[Esquema de reacción 4]

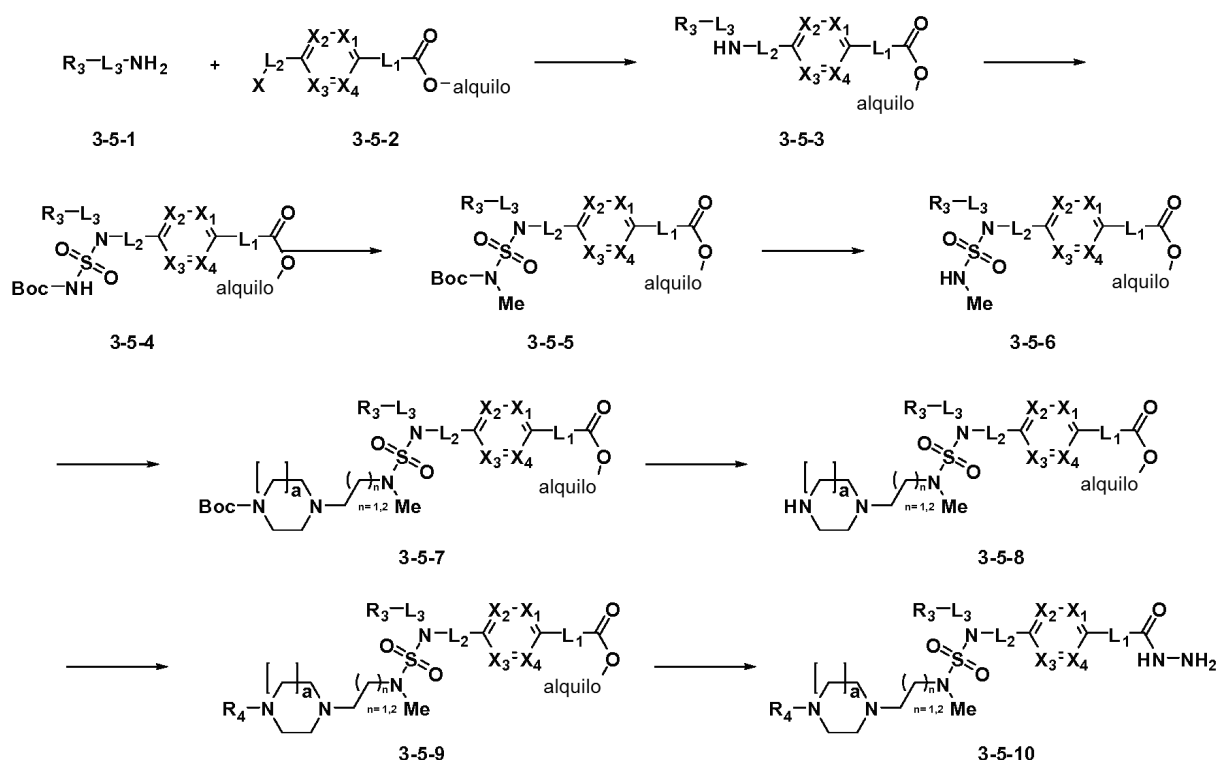


20

El esquema de reacción 4 anterior muestra que una reacción para sintetizar un compuesto que se sustituye en una estructura de sulfamida. Como se muestra en el mismo, se introduce un grupo protector en una amina secundaria que después reacciona con cloruro de metanosulfonilo para preparar un compuesto de fórmula 3-4-3.

25

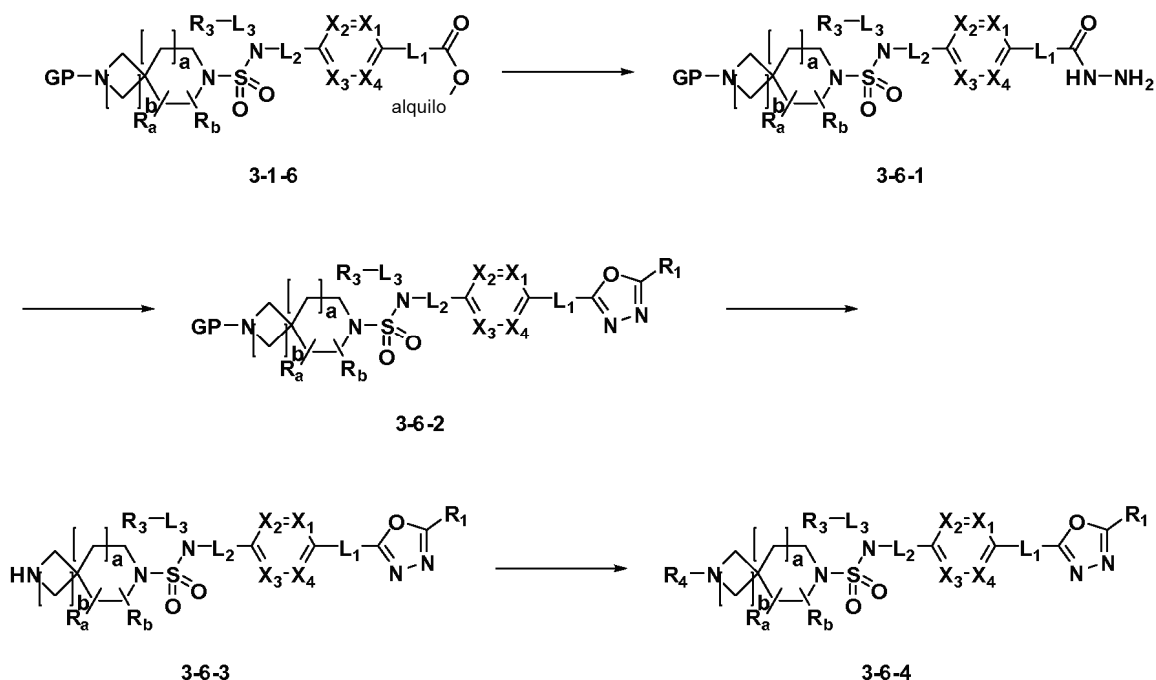
[Esquema de reacción 5]



El esquema de reacción 5 anterior muestra un método general para sintetizar compuestos que tienen estructura de sulfamida. Como se muestra en el mismo, un compuesto de fórmula 3-5-1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3-5-2 para preparar un compuesto de fórmula 3-5-3, y se hacen reaccionar entre sí isocianato de clorosulfonilo y *tert*-butanol, y después reaccionan con el compuesto de fórmula 3-5-3, preparando así un compuesto de fórmula 3-5-4. A continuación, se introduce un grupo metilo en la amina secundaria para preparar un compuesto de fórmula 3-5-5, que después se desprotege, preparando así un compuesto de fórmula 3-5-6. El compuesto de fórmula 3-5-6 se somete a reacción de sustitución con el compuesto de fórmula 3-4-3 preparado según el esquema de reacción 4, preparando así un compuesto de fórmula 3-5-7. El compuesto de fórmula 3-5-7 se desprotege, preparando así un compuesto de fórmula 3-5-8. A continuación, el compuesto de fórmula 3-5-8 se somete a reacción de sustitución o reacción de aminación reductora para preparar un compuesto de fórmula 3-5-9, que después reacciona con hidrazina para preparar un compuesto de fórmula 3-5-10. A continuación, el compuesto de fórmula 3-5-10 se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético o anhídrido difluoroacético para preparar así un compuesto de fórmula 3-5-11 que tiene estructura de oxadiazol.

Según el esquema de reacción 5 anterior, se prepararon los compuestos **11702**, **11704**, **11713** y **11714**.

[Esquema de reacción 6]

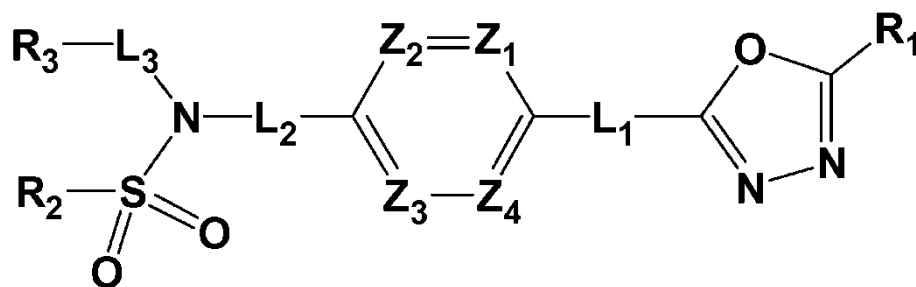


El esquema de reacción 6 anterior muestra un proceso de introducción de un sustituyente en una amina secundaria. Como se muestra en el mismo, el compuesto de fórmula 3-1-6 sintetizado según el esquema de reacción 1 se hace reaccionar con hidrazina para sintetizar un compuesto de fórmula 3-6-1. A continuación, el compuesto de fórmula 3-6-1 se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético o anhídrido difluoroacético para preparar un compuesto de fórmula 3-6-2 que tiene estructura de oxadiazol. A continuación, el compuesto de fórmula 3-6-2 se desprotege, sintetizando así el compuesto **11787**. Se introduce un grupo alquilo en el **11787** o el compuesto de fórmula 3-6-3 por aminación reductora, sintetizando así los compuestos **11788** y **11789**.

Composiciones que comprenden compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida, uso de las mismas y método para tratar enfermedades

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades asociadas a actividad de histona desacetilasa 6 (HDAC6), que contiene, como principio activo, un compuesto representado por la siguiente fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula I]



en donde la fórmula I es como se ha definido anteriormente.

La composición farmacéutica según la presente divulgación exhibe un efecto notable en la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas a actividad de histona desacetilasa 6 (HDAC6) inhibiendo selectivamente histona desacetilasa 6 (HDAC6).

Las enfermedades asociadas con la actividad de histona desacetilasa 6 (HDAC6) incluyen enfermedades infecciosas, tales como enfermedad por priones; neoplasias, tales como tumores benignos (por ejemplo, síndrome mielodisplásico) o tumores malignos (por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer de próstata, carcinoma urotelial, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel, cáncer

de hígado, cáncer cerebral, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer oral o glioma); endocrino, enfermedades nutricionales y metabólicas tales como enfermedad de Wilson, amiloidosis o diabetes; trastornos mentales o del comportamiento, tales como depresión o síndrome de Rett y similares; trastornos neurológicos, tales como atrofia del sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Huntington, atrofia muscular espinal (AME), ataxia espinocerebelar (SCA)), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), trastorno del movimiento (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), neuropatía (por ejemplo, neuropatía hereditaria (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth), neuropatía esporádica, neuropatía inflamatoria, neuropatía inducida por fármacos), enfermedades de las neuronas motoras (esclerosis lateral amiotrófica (ELA)) o enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (por ejemplo, esclerosis múltiple (EM)) y similares; enfermedades del ojo y anexos, tales como uveítis; enfermedades cardiovasculares, tales como fibrilación auricular o ictus y similares; enfermedades respiratorias, tales como asma; enfermedades digestivas, tales como enfermedad del hígado alcohólico, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o enfermedad intestinal ulcerosa y similares; enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo, tales como psoriasis; enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo, tales como artritis reumatoide, artrosis o lupus eritematoso sistémico (LES) y similares; o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas, tales como enfermedad del riñón poliquistico autosómica dominante, así como trastornos o enfermedades asociados con la función anormal de histona desacetilasa.

La sal farmacéuticamente aceptable es como se ha descrito anteriormente con respecto a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por fórmula I según la presente divulgación.

Para la administración, la composición farmacéutica según la divulgación puede contener además al menos un transportador farmacéuticamente aceptable además del compuesto de fórmula I, un isómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El vehículo farmacéuticamente aceptable que se usa en la presente divulgación puede ser al menos uno de solución salina fisiológica, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol, y una mezcla de dos o más de los mismos. Si fuera necesario, la composición puede contener otros aditivos convencionales tales como un antioxidante, un tampón o un agente bacteriostático. Además, la composición puede formularse en formulaciones inyectables tales como soluciones, suspensiones, líquido turbio, etc., píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos usando un diluyente, un agente dispersante, un tensioactivo, un aglutinante y un lubricante. Por tanto, la composición de la presente divulgación puede estar en forma de parches, líquidos, píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos, supositorios, etc. Estas formulaciones se pueden preparar por métodos convencionales que se usan para la formulación en la técnica o por el método divulgado en Remington's Pharmaceutical Science (última edición), Mack Publishing Company, Easton PA.

La composición farmacéutica de la presente divulgación puede administrarse por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal o por vía tópica) dependiendo del uso previsto. La dosis de la composición farmacéutica varía dependiendo del peso del paciente, edad, sexo, las condiciones de salud y la dieta, el tiempo de administración, el modo de administración, tasa de excreción, la gravedad de la enfermedad y similares. La dosificación diaria del compuesto de fórmula I según la presente divulgación puede ser aproximadamente 1 a 1000 mg/kg, preferentemente 5 a 100 mg/kg, y puede administrarse una vez a varias veces a día.

La composición farmacéutica de la presente divulgación también puede contener, además del compuesto representado por fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más principios activos que muestran una eficacia médica idéntica o similar al mismo.

La presente divulgación también proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad mediada por histona desacetilasa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto representado por la fórmula I, que es eficaz para la prevención o el tratamiento de las enfermedades asociadas con la actividad de histona desacetilasa 6.

La presente divulgación también proporciona un método de inhibición selectiva de HDAC6, que comprende administrar el compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a mamíferos, incluyendo seres humanos.

El método para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la actividad de histona desacetilasa 6 según la presente divulgación incluye inhibir o evitar la enfermedad, así como abordar la enfermedad en sí, antes de la aparición de síntomas mediante la administración del compuesto representado por la fórmula I. En el tratamiento de enfermedades, la magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un principio activo particular variará según la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección y también puede variar según la vía por la que se administre el principio activo. La dosis y la frecuencia de dosis también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la materia pueden seleccionar fácilmente pautas posológicas adecuadas

tomando en consideración debidamente estos factores. Además, el método para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la actividad de histona desacetilasa 6 según la presente divulgación puede comprender además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo adicional útil para el tratamiento de la enfermedad, junto con el compuesto representado por la fórmula I, en el que el agente activo adicional puede mostrar un efecto sinérgico con el compuesto de fórmula I o un efecto auxiliar.

La presente divulgación también pretende proporcionar el uso del compuesto representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades asociadas con la actividad de histona desacetilasa 6. Para la preparación del medicamento, el compuesto representado por fórmula I puede mezclarse con un adyuvante, diluyente, vehículo o similares farmacéuticamente aceptable, y combinarse con otros agentes activos de modo que los principios activos de modo que los principios activos puedan tener efectos sinérgicos.

Los particulares mencionados en el uso, composición y método de tratamiento de la presente divulgación pueden combinarse apropiadamente a no ser que se contradigan entre sí.

[Efectos ventajosos]

Los compuestos representados por la fórmula I, los estereoisómeros de los mismos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden inhibir de manera selectiva a HDAC6 y por lo tanto, muestran excelentes efectos en la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de histona desacetilasa 6.

[Modo]

Posteriormente en este documento, se presentarán ejemplos preferidos para ayudar en la comprensión de la presente divulgación. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan únicamente para una mejor comprensión de la presente divulgación y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación.

Preparación de compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida

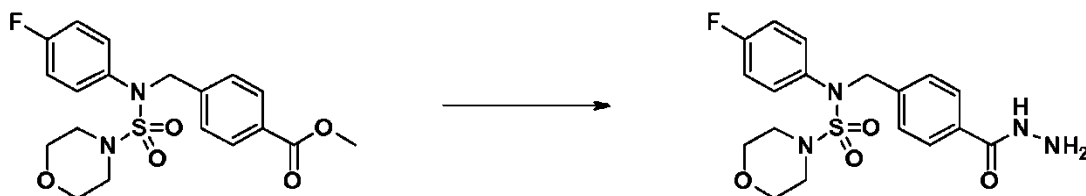
30

Los métodos específicos para preparar los compuestos de fórmula I son los siguientes.

Ejemplo 1: Compuesto 11198, N-(4-fluorofenil)-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)morfolina-4-sulfonamida

35

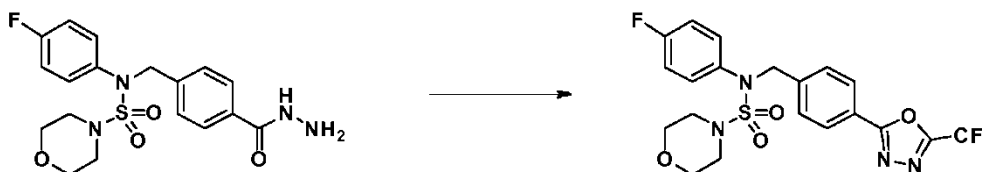
[Etapa 1] N-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)morfolina-4-sulfonamida



Una mezcla de 4-((N-(4-fluorofenil)morfolina-4-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,150 g, 0,367 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,347 ml, 7,345 mmol) en etanol (3 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h en microondas y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,136 g, 90,5 %, aceite incoloro).

45

[Etapa 2] Compuesto 11198



50

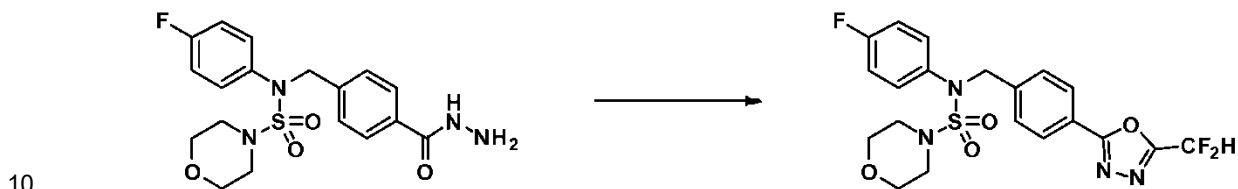
Una solución de N-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)morfolina-4-sulfonamida (0,067 g, 0,164 mmol) y trietilamina (0,045 ml, 0,328 mmol) en N,N-dimetilformida (2 ml) se agitó a 0 °C, y mezcló con anhídrido trifluoroacético (0,028 ml, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h adicionales, enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió al concentrado solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de

55

etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 40 %) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (0,047 g, 59,0 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04~8,02 (m, 2 H), 7,42 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,25~7,22 (m, 2 H), 7,02~6,98 (m, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,64 (t, 4 H, $J = 4,7$ Hz), 3,17 (t, 4 H, $J = 4,8$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 487,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 2: Compuesto 11199, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(4-fluorofenil)morfolina-4-sulfonamida



Una solución de N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(4-fluorofenil)morfolina-4-sulfonamida (0,067 g, 0,164 mmol) y trietilamina (0,045 ml, 0,328 mmol) en N,N-dimetilformida (3 ml) se agitó a 0°C , y mezcló con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,021 ml, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h adicionales, enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió al concentrado solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 40 %) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (0,051 g, 65,8 %).

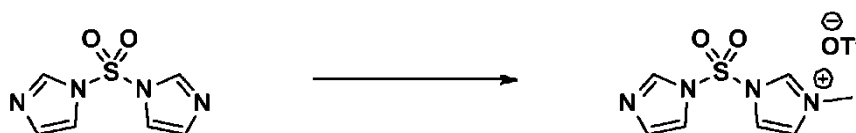
20 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04~8,02 (m, 2 H), 7,40 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,25~7,21 (m, 2 H), 7,02~6,98 (m, 2 H), 6,90 (t, 1 H, $J = 51,7$ Hz), 4,85 (s, 2 H), 3,64 (t, 4 H, $J = 4,7$ Hz), 3,17 (t, 4 H, $J = 4,7$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 469,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 3: Compuesto 11293, Clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

25

[Etap 1] Trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io

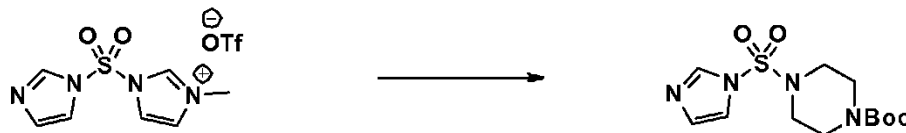
30



Una solución de 1,1'-sulfonylbis(1H-imidazol) (10,000 g, 50,454 mmol) en diclorometano (120 ml) se mezcló a 0°C con trifluorometanosulfonato (MeOTf, 5,710 ml, 50,454 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Los precipitados se recogieron por filtración, lavaron con diclorometano, y secaron para dar trifluorometanosulfonato 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io como sólido blanco (16,720 g, 91,5 %).

35

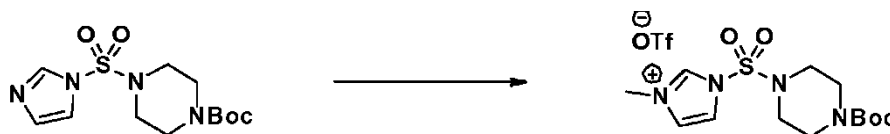
[Etap 2] 4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



40 Una mezcla de piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,500 g, 13,422 mmol) y trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (5,835 g, 16,107 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 80 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar 4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido beige (2,417 g, 56,9 %).

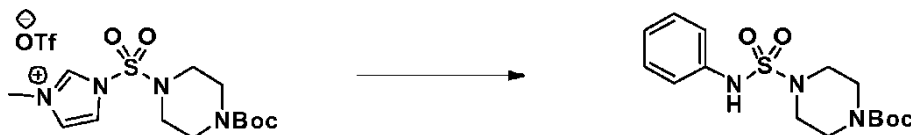
45

[Etap 3] trifluorometanosulfonato de 1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io



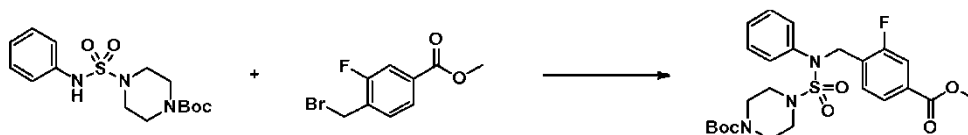
Una solución de 4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,417 g, 7,640 mmol) en diclorometano (30 ml) se mezcló a 0 °C con MeOTf (0,908 ml, 8,022 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (30 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar trifluorometanosulfonato de 1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io como sólido blanco (3,510 g, 95,6 %).

[Etapla 4] 4-(N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



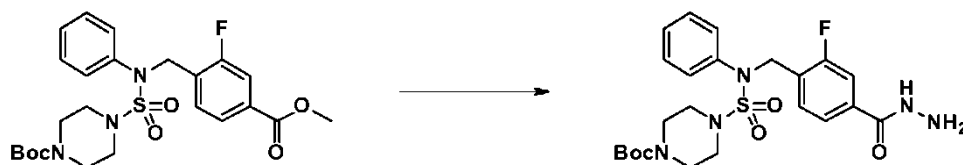
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (3,510 g, 7,305 mmol) y anilina (0,734 ml, 8,036 mmol) en acetonitrilo (40 ml), preparada a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y hexano (100 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 4-(N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (2,440 g, 97,8 %).

[Etapla 5] 4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



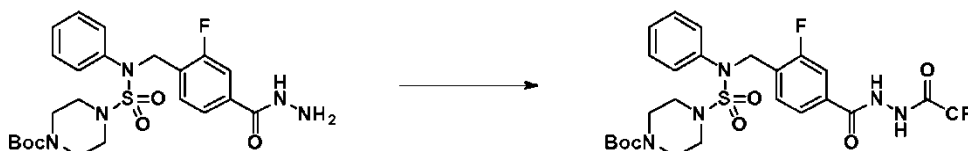
A una solución de 4-(N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,440 g, 7,146 mmol) en N,N-dimetilformida (50 ml) se añadió NaH (60,00 %, 0,372 g, 9,290 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (1,942 g, 7,861 mmol) y se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 30 %) para dar 4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (3,070 g, 84,6 %).

[Etapla 6] 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,570 g, 5,063 mmol) y monohidrato de hidrazina (4,782 ml, 101,265 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h en microondas y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (2,462 g, 95,8 %, sólido blanco).

[Etapla 7] 4-(N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



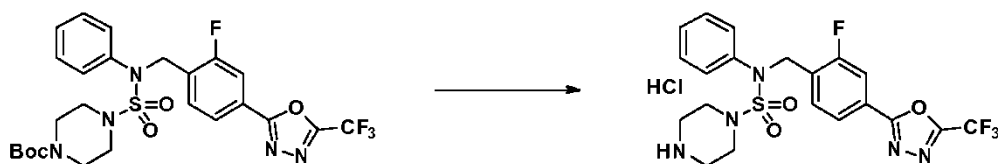
Una solución de 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,458 g, 2,872 mmol) y trietilamina (0,796 ml, 5,745 mmol) en N,N-dimetilformida (10 ml) se agitó a 0 °C, y mezcló con anhídrido trifluoroacético (0,486 ml, 3,447 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h adicionales, enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua a los concentrados, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 70 %) para dar el compuesto del título como sólido blanco (0,393 g, 23,3 %).

10 **[Etap 8]** 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Una mezcla de 4-(N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)encil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,614 g, 1,017 mmol) y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,364 g, 1,526 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se calentó a 150 °C durante 30 min en microondas, se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 25 %) para dar el compuesto del título como sólido blanco (0,576 g, 96,7 %).

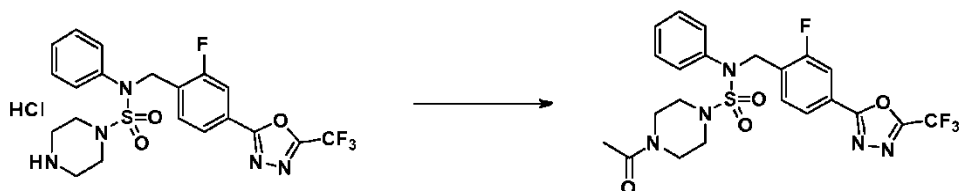
25 **[Etap 9] Compuesto 11293**



Una solución de 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,969 g, 1,655 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 8,274 ml, 33,096 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con éter dietílico (5 ml) y hexano (50 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,860 g, 99,6 %).

35 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 2H), 7,86 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,43 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,37 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,29 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 4H), 3,13 - 3,11 (m, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 486,0 (*M*⁺+1).

40 **Ejemplo 4: Compuesto 11294**, 4-acetil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

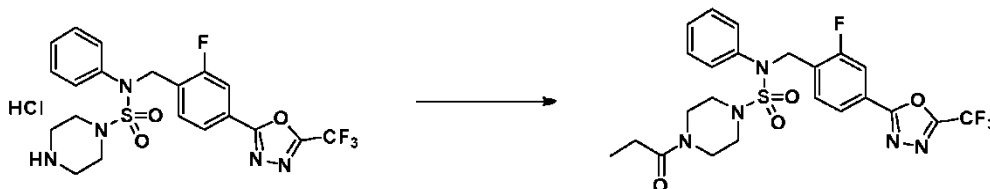


Una suspensión de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,030 g, 0,057 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de acetilo (0,008 ml, 0,115 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,030 ml, 0,172 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 30 % a 70 %) para dar 4-acetil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-

fenilpiperazina-1-sulfonamida como aceite amarillo intenso (0,020 g, 66,0 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,44 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,35 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,26 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,44 (s, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 528,3 (*M*⁺+1).

5 **Ejemplo 5: Compuesto 11295**, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenil-4-propionilpiperazina-1-sulfonamida

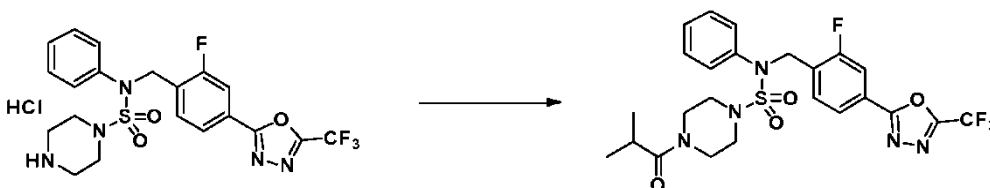


10 Una suspensión de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,030 g, 0,057 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de propionilo (0,010 ml, 0,115 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,030 ml, 0,172 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 30 % a 70 %) para dar N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenil-4-propionilpiperazina-1-sulfonamida como líquido incoloro (0,024 g, 77,1 %).

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,44 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz), 7,34 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,26 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,32 (c, 2H, *J* = 7,4 Hz), 0,98 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) *m/z* 542,3 (*M*⁺+1).

20 **Ejemplo 6: Compuesto 11296**, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-isobutiril-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

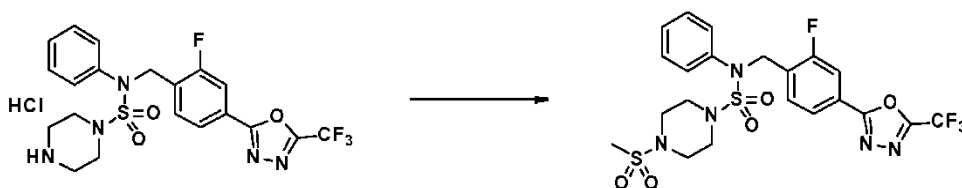
25



30 Una suspensión de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,030 g, 0,057 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de isobutirilo (0,012 ml, 0,115 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,030 ml, 0,172 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-isobutiril-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,025 g, 78,3 %).

35 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,44 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz), 7,34 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,26 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,16 (s, 4H), 2,84 (dt, 1H, *J* = 13,6, 6,8 Hz), 0,98 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz); **LRMS** (ES) *m/z* 556,3 (*M*⁺+1).

40 **Ejemplo 7: Compuesto 11297**, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-(metilsulfonyl)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

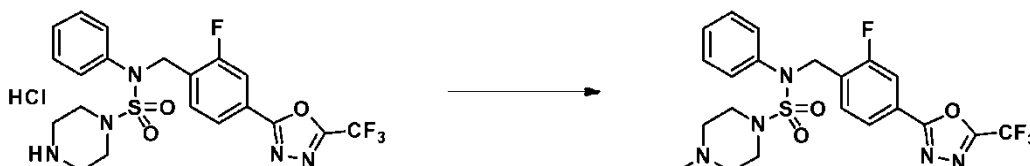


45 Una suspensión de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,030 g, 0,057 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de metanosulfonylo (0,009 ml, 0,115 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,030 ml, 0,172 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro

de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-(metilsulfonyl)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,029 g, 89,5 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,36 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,27 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,05 (s, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 4H), 3,19 - 3,07 (m, 4H), 2,90 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 564,2 ($M^+ + 1$).

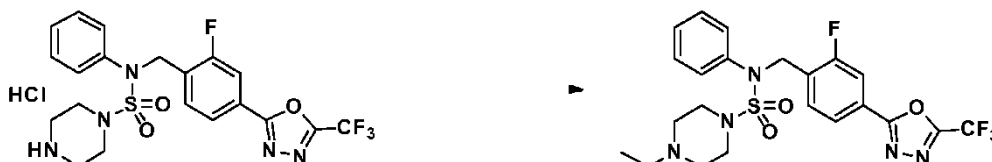
Ejemplo 8: Compuesto 11298, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una mezcla de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,096 mmol) y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,071 ml, 0,958 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,061 g, 0,287 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 70 % a 100 %) para dar N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido amarillo claro (0,031 g, 64,8 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,30 (s, 4H), 2,16 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 500,3 ($M^+ + 1$).

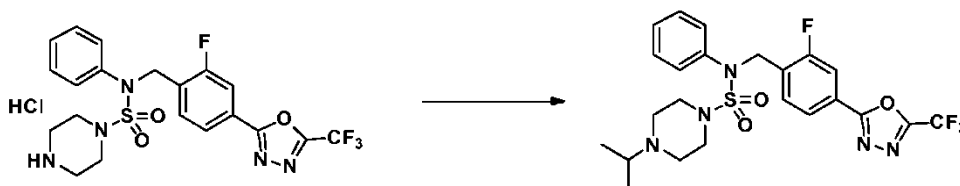
Ejemplo 9: Compuesto 11299, 4-etil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una mezcla de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,096 mmol) y acetaldehído (0,027 ml, 0,479 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,061 g, 0,287 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 70 % a 100 %) para dar 4-etil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido pardo (0,023 g, 46,8 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,48 - 2,08 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 514,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 10: Compuesto 11300, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-isopropil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



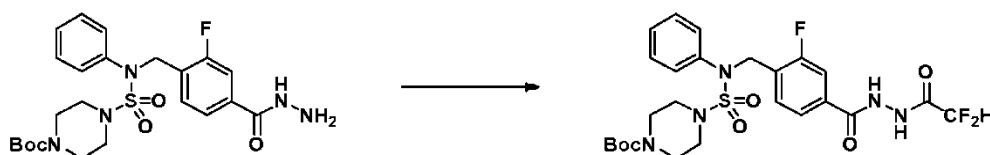
Una mezcla de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,096 mmol) y acetona (0,035 ml, 0,479 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,061 g, 0,287 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h.

Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 60 % a 90 %) para dar N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-isopropil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,020 g, 39,6 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 10,0, 1,6$ Hz), 7,63 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,25 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 0,93 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 528,1 (M^++1).

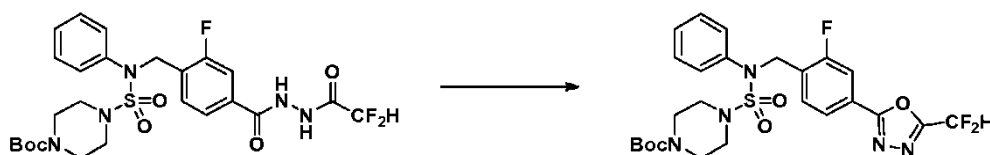
Ejemplo 11: Compuesto 11301, clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 4-(N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



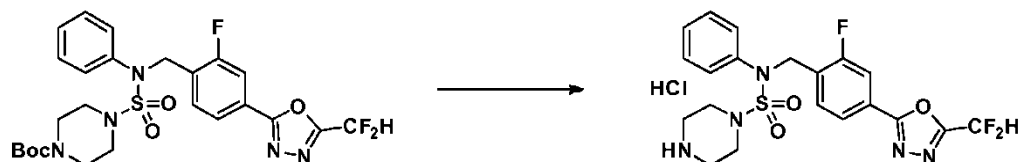
Una solución de 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,458 g, 2,872 mmol) y trietilamina (0,796 ml, 5,745 mmol) en *N,N*-dimetilformida (10 ml) se agitó a 0 °C, y mezcló con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,375 ml, 3,447 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h adicionales, enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua a los concentrados, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 70 %) para dar el compuesto del título como aceite incoloro (0,078 g, 4,8 %).

[Etapa 2] 4-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 4-(N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,671 g, 1,146 mmol) y 1-metoxi-*N*-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,410 g, 1,719 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se calentó a 150 °C durante 30 min en microondas y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 25 %) para dar el compuesto del título como sólido blanco (0,382 g, 58,7 %).

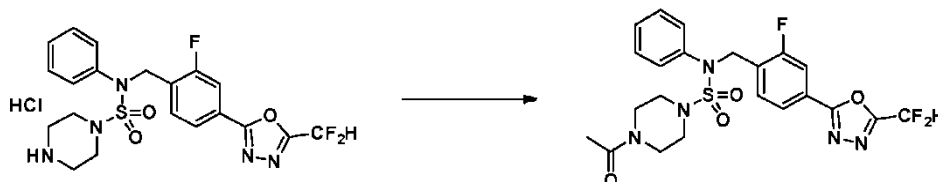
[Etapa 3] Compuesto 11301



Una solución de 4-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,460 g, 0,810 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 4,052 ml, 16,209 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con éter dietílico (5 ml) y hexano (50 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,400 g, 97,9 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,67 (s, 0,25H), 7,61 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,44 - 7,38 (m, 2,25H), 7,37 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,30 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 4H), 3,14 - 3,09 (m, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 468,2 (*M*⁺+1).

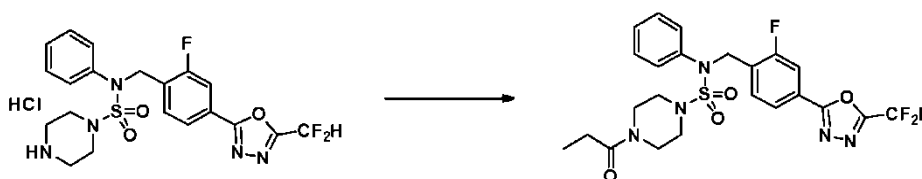
5 **Ejemplo 12: Compuesto 11302**, 4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



10 Una suspensión de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,030 g, 0,060 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de acetilo (0,008 ml, 0,119 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,031 ml, 0,179 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 30 % a 70 %) para dar 4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como líquido amarillo claro (0,017 g, 56,0 %).

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (s, 0,25H), 7,61 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,44 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,40 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,26 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,03 (s, 2H), 3,43 (s, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 510,3 (*M*⁺+1).

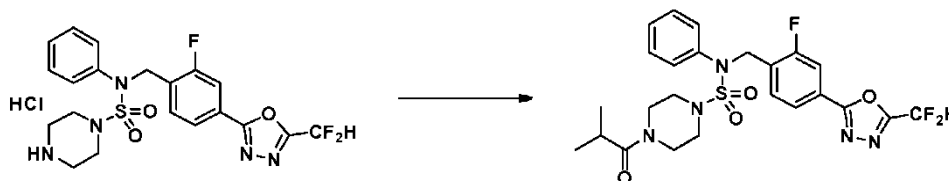
20 **Ejemplo 13: Compuesto 11303**, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenil-4-propionilpiperazina-1-sulfonamida



25 Una suspensión de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,030 g, 0,060 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de propionilo (0,010 ml, 0,119 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,031 ml, 0,179 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 30 % a 70 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenil-4-propionilpiperazina-1-sulfonamida como líquido incoloro (0,021 g, 67,4 %).

30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 10,1, 1,5 Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,44 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,26 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,03 (s, 2H), 3,44 (s, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,32 (c, 2H, *J* = 7,4 Hz), 0,98 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) *m/z* 524,3 (*M*⁺+1).

35 **Ejemplo 14: Compuesto 11304**, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-isobutiril-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

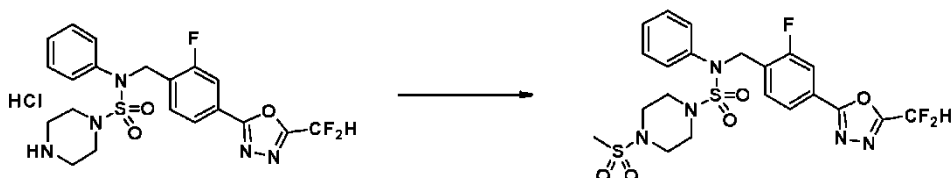


40 Una suspensión de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,030 g, 0,060 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de isobutirilo (0,012 ml, 0,119 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,031 ml, 0,179 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro

de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-isobutiril-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como aceite incoloro (0,023 g, 71,9 %).

5 **RMN ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 10,1, 1,6$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,16 (s, 4H), 2,84 (dt, 1H, $J = 13,6, 6,7$ Hz), 0,98 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 538,1 ($\text{M}^+ + 1$).

10 **Ejemplo 15: Compuesto 11305**, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-(metilsulfonyl)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

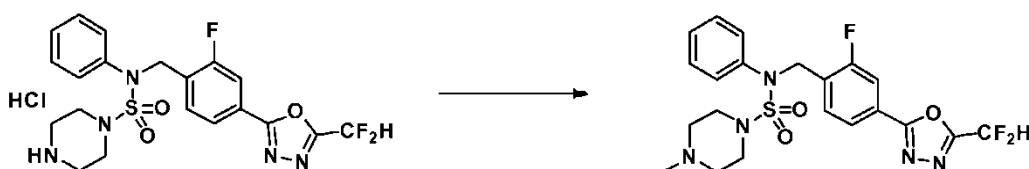


15 Una suspensión de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,030 g, 0,060 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de metanosulfonylo (0,009 ml, 0,119 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,031 ml, 0,179 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 20 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-(metilsulfonyl)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,028 g, 86,2 %).

20 **RMN ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,46 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 7,41 (s, 0,25H), 7,36 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,04 (s, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 4H), 3,19 - 3,06 (m, 4H), 2,90 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 546,2 ($\text{M}^+ + 1$).

25 **Ejemplo 16: Clorhidrato del compuesto 11306**, clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

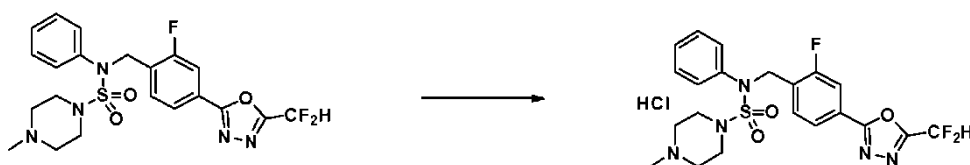
30 **[Etapa 1] Compuesto 11306**, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



35 Una mezcla de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,099 mmol) y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,074 ml, 0,992 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,063 g, 0,298 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 70 % a 100 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,020 g, 41,9 %).

40 **RMN ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,66 (s, 0,25H), 7,61 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,00 (s, 2H), 3,20-3,07 (m, 4H), 2,36 - 2,20 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 482,5 ($\text{M}^+ + 1$).

45 **[Etapa 2] Clorhidrato del compuesto 11306**



50 Una solución de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

(0,040 g, 0,083 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 1,00 M en EtOAc, 0,249 ml, 0,249 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo (2 ml) y hexano (20 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,036 g, 83,7 %).

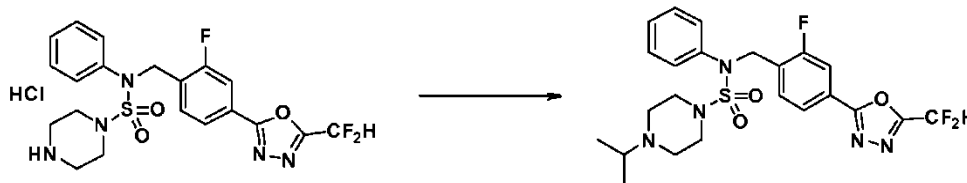
Ejemplo 17: Compuesto 11307, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-etil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una mezcla de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,099 mmol) y acetaldehído (0,028 ml, 0,496 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,063 g, 0,298 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 70 % a 100 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-etil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como líquido pardo (0,025 g, 50,8 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,61 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,03 (s, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,33 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 496,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 18: Compuesto 11308, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-isopropil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

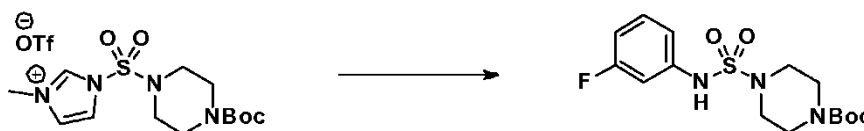


Una mezcla de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,099 mmol) y acetona (0,036 ml, 0,496 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,063 g, 0,298 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 60 % a 90 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-isopropil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,019 g, 37,6 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J = 10,2, 1,6$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,44 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,41 (s, 0,25H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,00 (s, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 4H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 4H), 0,92 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 510,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 19: Compuesto 11309, clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida

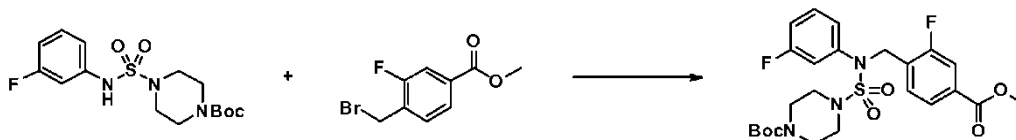
[Etap 1] 4-(N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1-((*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-ium (3,340 g, 6,952 mmol) y 3-fluoroanilina (0,732 ml, 7,647 mmol) en acetonitrilo (30 ml), preparada a temperatura

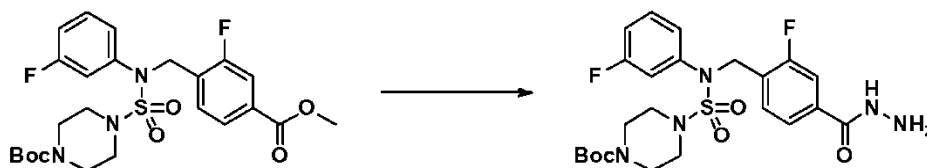
ambiente, se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y hexano (100 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con éter dietílico, y secaron para dar 4-(N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (1,950 g, 78,0 %).

[Etapa 2] 4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



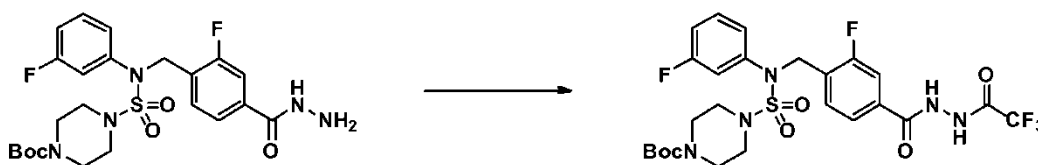
A una solución de 4-(N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,950 g, 5,425 mmol) en *N,N*-dimetilformida (20 ml) se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,282 g, 7,053 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (1,474 g, 5,968 mmol) y se agitó durante 1 h adicional a la misma temperatura. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 30 %) para dar 4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (2,810 g, 98,5 %).

[Etapa 3] 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,810 g, 5,347 mmol) e hidrato de hidrazina (5,197 ml, 106,932 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (70 ml), y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, 2,376 g, 84,6 %, sólido blanco).

[Etapa 4] 4-(N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



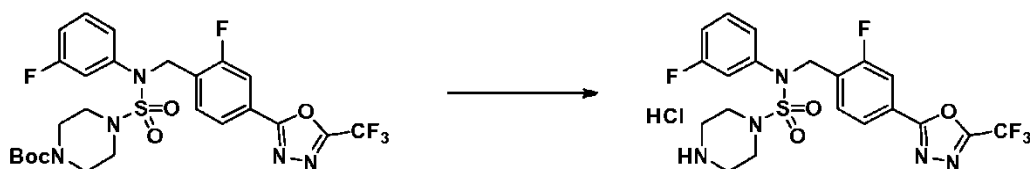
Una solución de 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,000 g, 1,903 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con 2,2,2-anhidrido trifluoroacético (0,265 ml, 1,903 mmol) y trietilamina (0,659 ml, 4,757 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar 4-(N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (0,855 g, 72,3 %).

[Etapa 5] 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 4-(N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)encil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,855 g, 1,376 mmol) y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,492 g, 2,063 mmol) se mezcló a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (10 ml), y después la mezcla se calentó a 150 °C en microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con
10 MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 5 % a 30 %) para dar 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como sólido blanco (0,525 g, 63,2 %).

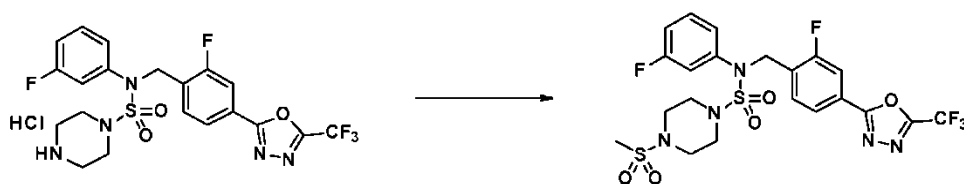
15 **[Etapa 6] Compuesto 11309**



Una solución de 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,525 g, 0,870 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 4,349 ml, 17,396 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con éter dietílico (5 ml) y hexano (50 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida como sólido beige (0,460 g, 98,0 %).

25 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (s, 2H), 7,88 - 7,85 (m, 2H), 7,64 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,16 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 5,07 (s, 2H), 3,53-3,38 (m, 4H), 3,22 - 3,05 (m, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 504,2 (*M*⁺+1).

30 **Ejemplo 20: Compuesto 11310**, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina-1-sulfonamida

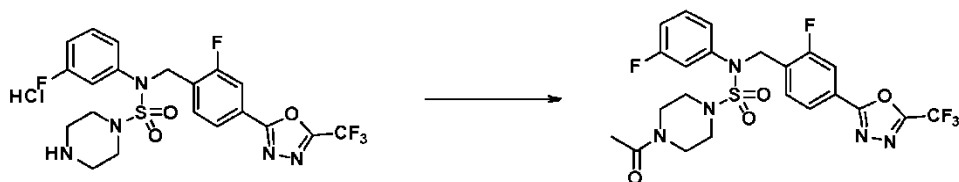


35 Una suspensión de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,093 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de metanosulfonilo (0,014 ml, 0,185 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,049 ml, 0,278 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 30 % a 70 %) para dar N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,044 g, 81,7 %).

40 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,15 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,91 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 582,2 (*M*⁺+1).

45 **Ejemplo 21: Compuesto 11311**, 4-acetil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida

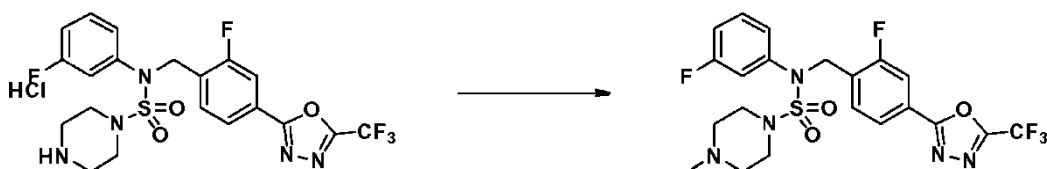
50



Una suspensión de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,093 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de acetilo (0,013 ml, 0,185 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,049 ml, 0,278 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 40 % a 80 %) para dar 4-acetil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida como líquido pardo (0,035 g, 69,3 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,01 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 546,1 (*M*⁺+1).

Ejemplo 22: Compuesto 11312, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida

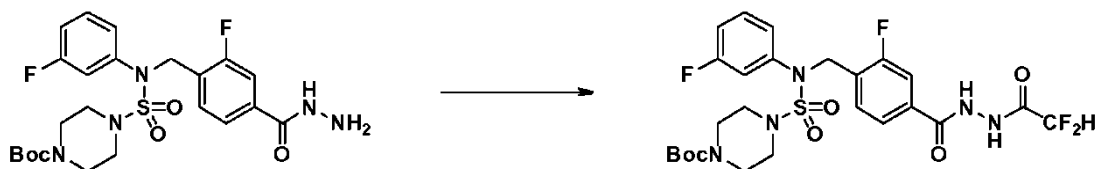


Una mezcla de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,093 mmol) y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,069 ml, 0,926 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,059 g, 0,278 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 70 % a 100 %) para dar N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-(3-fluorofenil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,040 g, 83,5 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 7,9, 1,7 Hz), 7,84 (dd, 1H, *J* = 10,1, 1,6 Hz), 7,64 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,68 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 518,3 (*M*⁺+1).

Ejemplo 23: Compuesto 11313, clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida

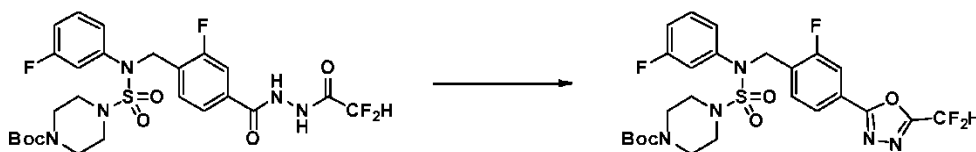
[Etap 1] 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una solución de 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,370 g, 2,607 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,324 ml, 2,607 mmol) y trietilamina (0,903 ml, 6,517 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido beige (1,230 g, 78,2 %).

[Etapa 2] 4-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



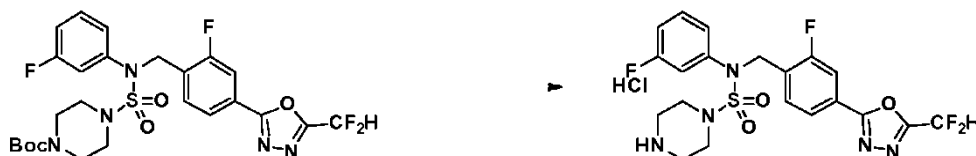
10

15

4-(N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,230 g, 2,038 mmol) y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,728 g, 3,057 mmol) se mezcló a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (10 ml), y después la mezcla se calentó a 150 °C en microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió al concentrado solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 5 % a 30 %) para dar 4-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (0,941 g, 78,9 %).

[Etapa 3] Compuesto 11313

20



25

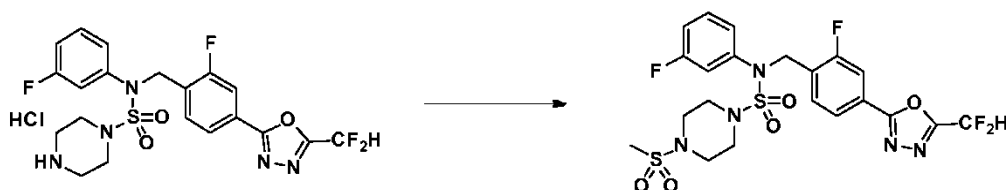
30

Una solución de 4-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,941 g, 1,607 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 8,035 ml, 32,140 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con éter dietílico (5 ml) y hexano (50 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,785 g, 93,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (s, 2H), 7,85 (dd, 1H, *J* = 7,9, 1,8 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 7,67 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,46 - 7,36 (m, 2,25H), 7,29 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,17 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,07 (s, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 4H), 3,14 - 3,12 (m, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 486,2 (*M*⁺+1).

Ejemplo 24: Compuesto 11314, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina-1-sulfonamida

35



40

45

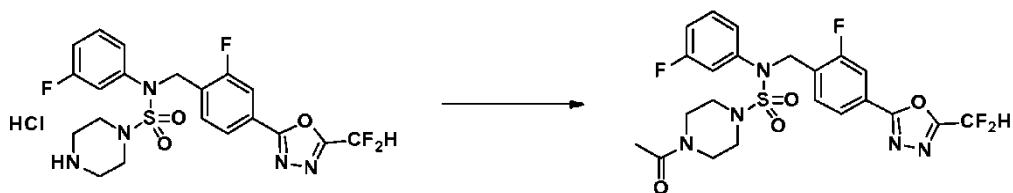
50

Una suspensión de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,096 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de metanosulfonilo (0,015 ml, 0,192 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,050 ml, 0,287 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,047 g, 87,1 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,80 (dd, 1H, *J* = 10,2, 1,5 Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,46 - 7,36 (m, 2,25H), 7,32 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,20 - 3,11 (m, 4H), 2,91 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 564,3 (*M*⁺+1).

Ejemplo 25: Compuesto 11315, 4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-

fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida

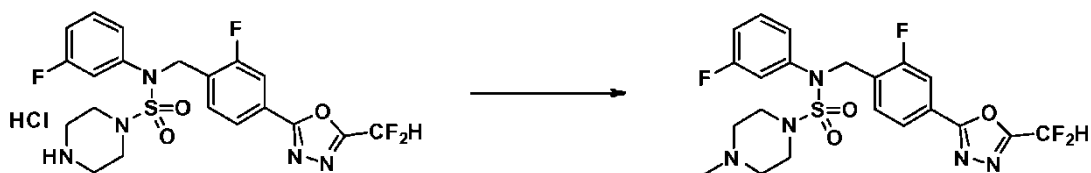


5 Una suspensión de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,096 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de acetilo (0,014 ml, 0,192 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,050 ml, 0,287 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 40 % a 80 %) para dar 4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida como líquido amarillo (0,036 g, 71,2 %).

10 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,53 (s, 0,5H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 (s, 0,25H), 7,30 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,12 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,07 (s, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,01 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 528,2 (*M*⁺+1).

Ejemplo 26: Compuesto 11316, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida

20



25 Una mezcla de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,096 mmol) y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,071 ml, 0,958 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,061 g, 0,287 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 70 % a 100 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida como líquido amarillo claro (0,038 g, 79,4 %).

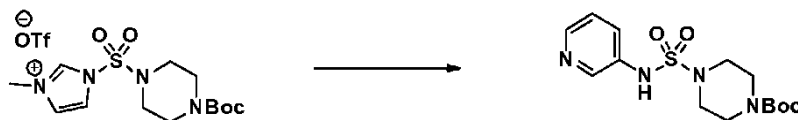
30 **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,45 - 7,35 (m, 2,25H), 7,30 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,12 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 500,2 (*M*⁺+1).

35

Ejemplo 27: Compuesto 11317, diclorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida

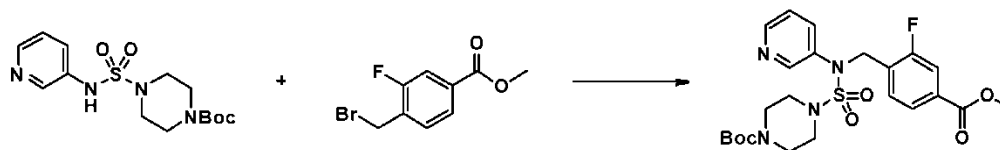
40

[Etapa 1] 4-(N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

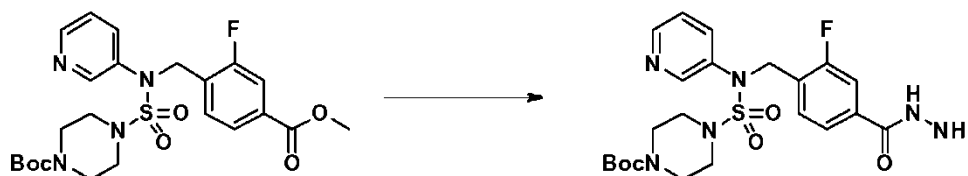


45 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (3,340 g, 6,952 mmol) y piridin-3-amina (0,720 g, 7,647 mmol) en acetonitrilo (30 ml), preparada a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 50 % a 80 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y hexano (100 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 4-(N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (1,745 g, 73,3 %).

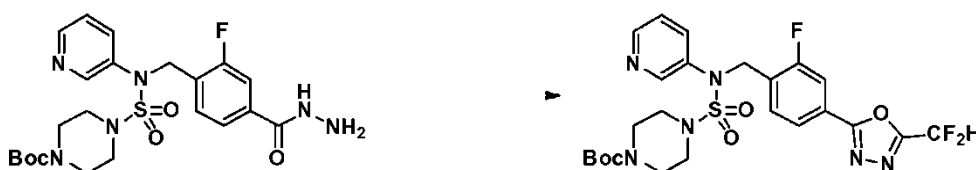
50

[Etapa 2] 4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)encil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

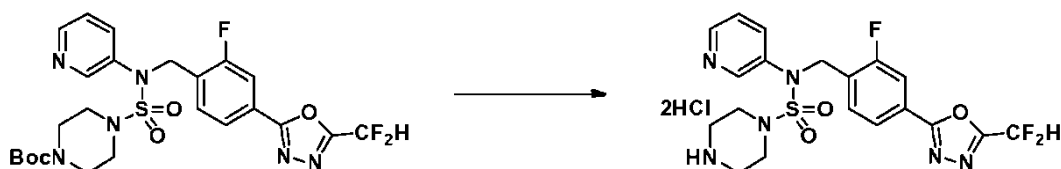
5 A una solución de 4-(N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,745 g, 5,096 mmol) en N,N-dimetilformida (20 ml) se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,265 g, 6,625 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (1,385 g, 5,606 mmol) y se agitó durante 1 h adicional a la misma temperatura. Después, se añadió a la
 10 mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar 4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)encil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como sólido beige (1,220 g, 47,1 %).

[Etapa 3] 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)encil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,220 g, 2,399 mmol) e hidrato de hidrazina (2,332 ml, 47,978 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (50 ml), y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al
 25 concentrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, 0,702 g, 57,5 %, sólido blanco).

[Etapa 4] 4-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

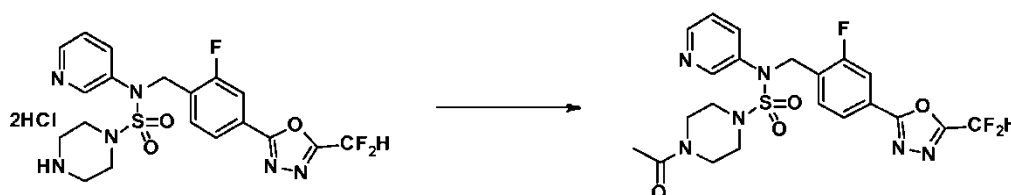
35 Una solución de 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,350 g, 0,688 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,086 ml, 0,688 mmol) y trietilamina (0,238 ml, 1,721 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de
 40 reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 40 %) para dar 4-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como sólido blanco (0,233 g, 59,5 %).

[Etapa 5] Compuesto 11317

Una solución de 4-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,233 g, 0,410 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 2,049 ml, 8,196 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con hexano (30 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar diclorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido amarillo intenso (0,210 g, 94,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 2H), 8,81 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,86 - 7,79 (m, 1.25H), 7,75 - 7,37 (m, 3.75H), 5,11 (2, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,14 (m, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 469,3 (M⁺+1).

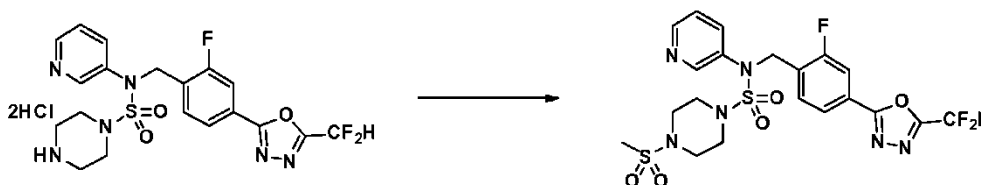
Ejemplo 28: Compuesto 11318, 4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida



Una suspensión de diclorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,092 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de acetilo (0,013 ml, 0,185 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,369 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 60 % a 90 %) para dar 4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como líquido pardo (0,018 g, 38,2 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (m, 1H), 8,45 (dd, 1H, *J* = 4,7, 1,4 Hz), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, *J* = 10,1, 1,5 Hz), 7,65 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz), 7,52 (s, 0.25H), 7,53 (s, 0.5H), 7,43 (s, 0.25H), 7,41 (t, 1H, *J* = 4,1 Hz), 5,08 (s, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,28 - 3,16 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 511,2 (M⁺+1).

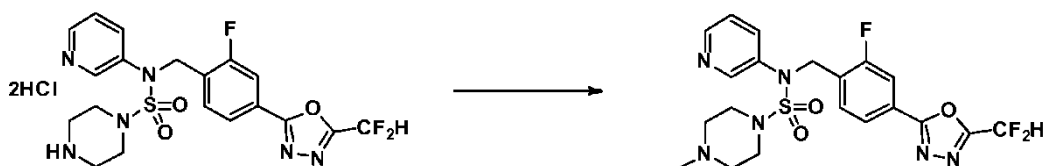
Ejemplo 29: Compuesto 11319, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-(metilsulfonyl)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida



Una suspensión de diclorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,092 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de metanosulfonylo (0,014 ml, 0,185 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,369 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 30 % a 70 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-(metilsulfonyl)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido beige (0,041 g, 81,2 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 7,95 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,79 (d, 1H, *J* = 9,8 Hz), 7,69 - 7,60 (m, 1.25H), 7,53 (s, 0.5H), 7,42 (m, 1.25H), 5,08 (s, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,16 (s, 4H), 2,91 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 547,0 (M⁺+1).

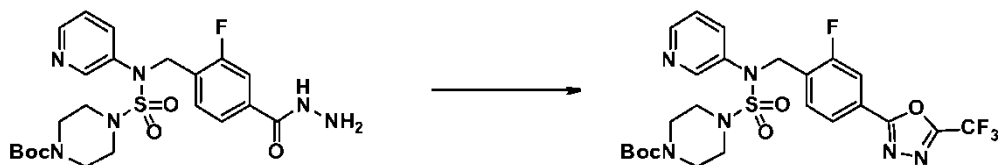
Ejemplo 30: Compuesto 11320, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-metil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida



Una mezcla de diclorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,092 mmol) y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,069 ml, 0,924 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,059 g, 0,277 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-metil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como líquido incoloro (0,011 g, 24,7 %). **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 8,44 (dd, 1H, *J* = 4,7, 1,5 Hz), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, *J* = 10,1, 1,6 Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,54 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,25H), 7,41 (t, 1H, *J* = 4,1 Hz), 5,07 (s, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 4H), 2,36 - 2,22 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 483,3 (*M*⁺+1).

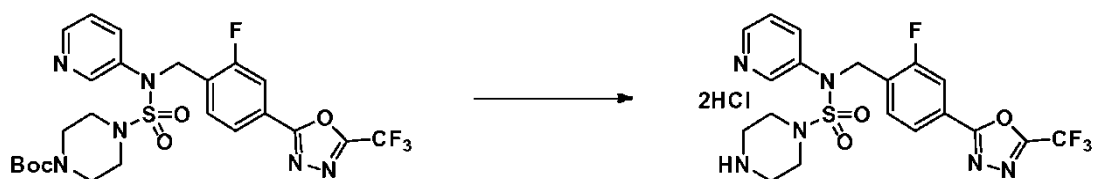
Ejemplo 31: Compuesto 11321, diclorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una solución de 4-(N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,350 g, 0,688 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,096 ml, 0,688 mmol) y trietilamina (0,238 ml, 1,721 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 40 %) para dar 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (0,097 g, 24,0 %).

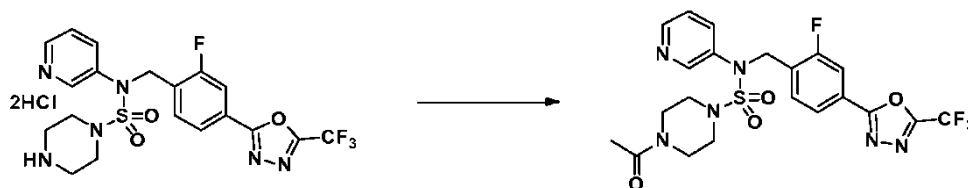
[Etapa 2] Compuesto 11321



Una solución de 4-(N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,097 g, 0,165 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 0,827 ml, 3,307 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con hexano (30 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar diclorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,082 g, 88,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 2H), 8,76 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 8,57 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz), 8,16 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,68 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,60 (dd, 1H, *J* = 8,3, 4,9 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 4H), 3,14 (s, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 487,3 (*M*⁺+1).

Ejemplo 32: Compuesto 11322, 4-acetil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida

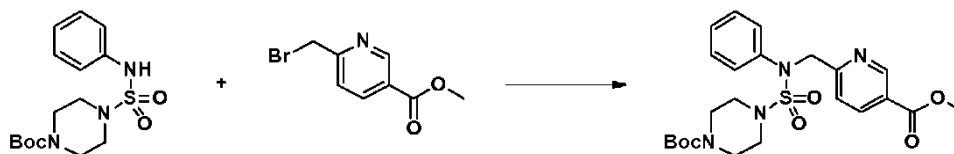


Una suspensión de diclorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,070 g, 0,125 mmol) en diclorometano (3 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de acetilo (0,018 ml, 0,250 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,087 ml, 0,501 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 4-acetil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como líquido amarillo (0,046 g, 69,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 8,44 (dd, 1H, *J* = 4,7, 1,4 Hz), 7,93 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,82 (dd, 1H, *J* = 10,1, 1,7 Hz), 7,65 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,41 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,02 (s, 3H); **LRMS** (ES) *m/z* 529,3 (*M*⁺+1).

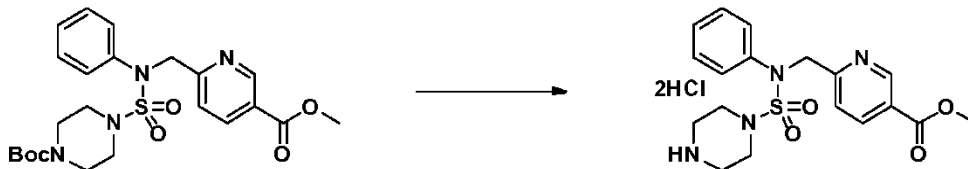
Ejemplo 33: Compuesto 11363, N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

[Etapas 1] 4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



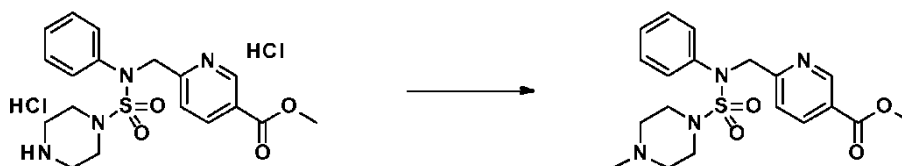
A una solución de 4-(N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,600 g, 1,757 mmol) en N,N-dimetilformida (10 ml) se añadió lentamente hidruro sódico (60,00 %, 0,091 g, 2,285 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. La mezcla de reacción se trató con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,485 g, 2,109 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h adicionales. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 50 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en hexano (100 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (0,585 g, 67,9 %).

[Etapas 2] Diclorhidrato de 6-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



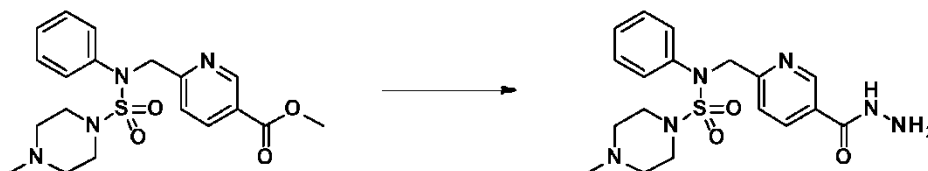
Una solución de 4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,585 g, 1,192 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 4,472 ml, 17,887 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción y se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y hexano (20 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar diclorhidrato de 6-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido beige (0,550 g, 99,5 %).

[Etapas 3] 6-(((4-metil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



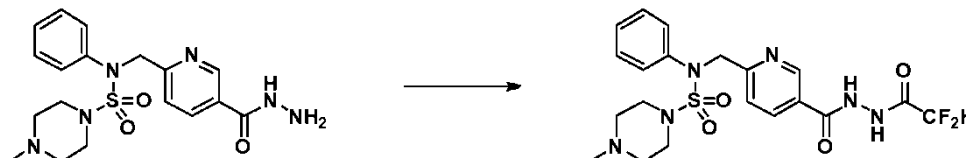
Una mezcla de diclorhidrato de 6-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,550 g, 1,187 mmol) y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,884 ml, 11,870 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,755 g, 3,561 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en diclorometano (3 ml) y hexano (50 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 6-(((4-metil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido blanco (0,420 g, 87,5 %).

[Etapa 4] N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



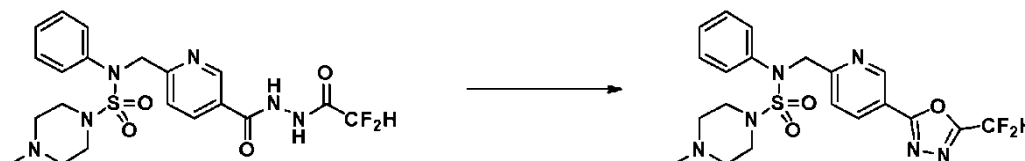
Una suspensión de 6-(((4-metil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,420 g, 1,038 mmol) en etanol (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con monohidrato de hidrazina (1,009 ml, 20,767 mmol) y se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con diclorometano (10 ml) y éter dietílico (70 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con éter dietílico, y secaron para dar N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,299 g, 71,2 %).

[Etapa 5] N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una solución de N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,299 g, 0,739 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se mezcló a 70 °C con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,088 ml, 0,813 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en diclorometano (5 ml) y hexano (100 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido amarillo intenso (0,256 g, 71,8 %).

[Etapa 6] Compuesto 11363



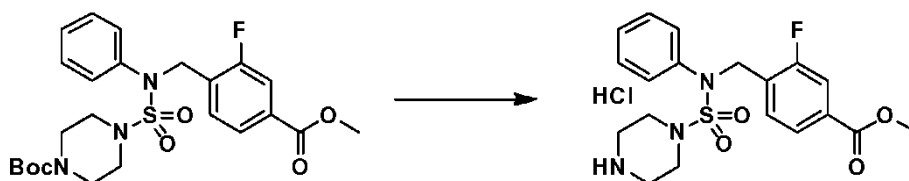
N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,256 g, 0,531 mmol) y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,632 g, 2,653 mmol) se mezcló a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (10 ml), y después la mezcla se calentó a 150 °C en microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la

mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en hexano (20 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-metil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido beige (0,082 g, 33,3 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 59,10 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 8,40 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,70 - 7,68 (m, 1,25H), 7,56 (s, 0,5H), 7,51 (dd, 2H, $J = 8,3, 1,0$ Hz), 7,43 (s, 0,25H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,17 (t, 4H, $J = 5,0$ Hz), 2,28 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz), 2,15 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 465,4 ($M^+ + 1$).

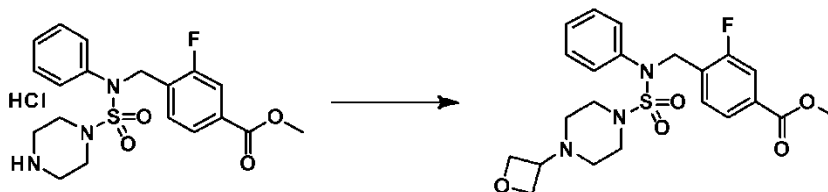
Ejemplo 34: Compuesto 11379, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

[Etap 1] Clorhidrato de 3-fluoro-4-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



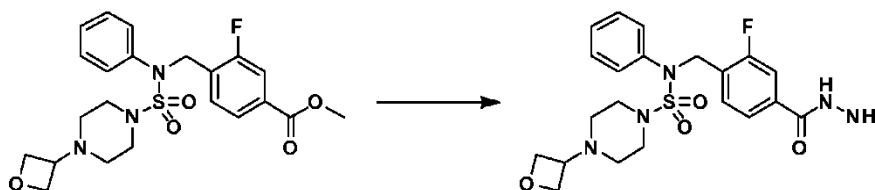
Una suspensión de 4-(N-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoyl)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,640 g, 5,201 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 13,003 ml, 52,012 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y hexano (20 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar clorhidrato de 3-fluoro-4-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido beige (2,280 g, 98,7 %).

[Etap 2] 3-fluoro-4-(((4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



Clorhidrato de 3-fluoro-4-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,440 g, 0,991 mmol), oxetan-3-ona (0,214 g, 2,974 mmol) y triacetoxiborohidruo sódico (0,630 g, 2,974 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en diclorometano (10 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en diclorometano (3 ml) y hexano (50 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 3-fluoro-4-(((4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido beige (0,286 g, 62,3 %).

[Etap 3] N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

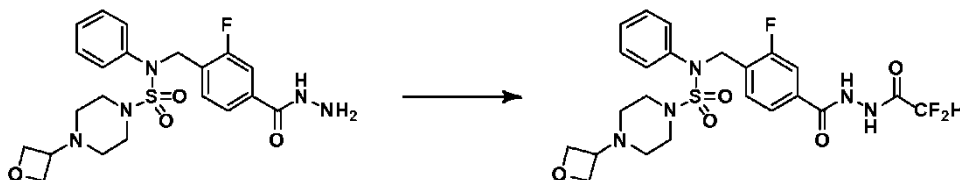


3-fluoro-4-(((4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,286 g, 0,617 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,300 ml, 6,170 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (10 ml), y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con diclorometano (5 ml) y hexano (30 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco

(0,241 g, 84,3 %).

[Etapa 4] N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

5

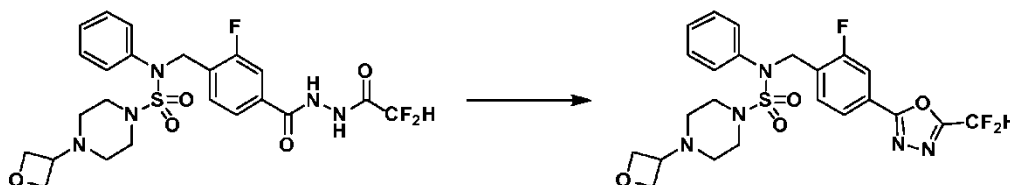


Una solución de N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,241 g, 0,520 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se mezcló a 70 °C con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,068 ml, 0,624 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,136 ml, 0,780 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida, 0,270 g, 95,9 %, sólido pardo).

10

[Etapa 5] Compuesto 11379

15



N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

(0,270 g, 0,499 mmol) y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,238 g, 0,997 mmol) se mezcló a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (10 ml), y después la mezcla se calentó a 150 °C en microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 60 % a 90 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,042 g, 16,1 %).

25

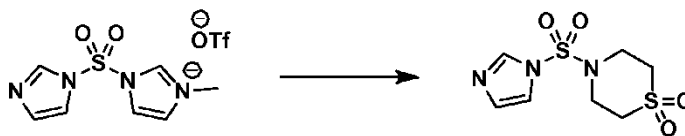
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (dd, 1H, *J* = 7,9, 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, *J* = 10,2, 1,7 Hz), 7,69 - 7,57 (m, 1,25H), 7,54 (s, 0,5H), 7,48 - 7,40 (m, 2,25H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,52 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 4,40 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz), 3,41 (p, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,20 - 3,17 (m, 4H), 2,25 (t, 4H, *J* = 4,9 Hz); **LRMS** (ES) *m/z* 524,4 (*M*⁺+1).

30

Ejemplo 35: Compuesto 11440, 1,1-dióxido de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida

35

[Etapa 1] 1,1-dióxido de 4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)tiomorfolina

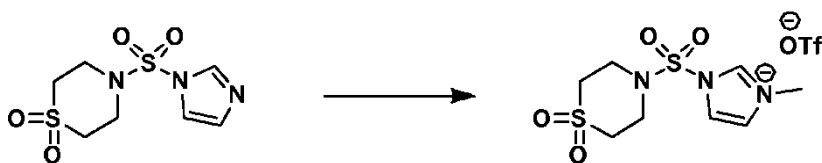


Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (4,400 g, 12,145 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (1,970 g, 14,574 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 40 % a 70 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en diclorometano (10 ml) y hexano (200 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 1,1-dióxido de 4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)tiomorfolina como sólido blanco (1,635 g, 50,7 %).

45

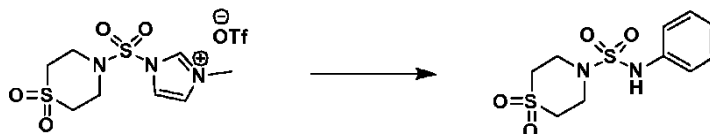
[Etapa 2] Trifluorometanosulfonato de 1-((1,1-dioxidotiomorfolino)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io

50



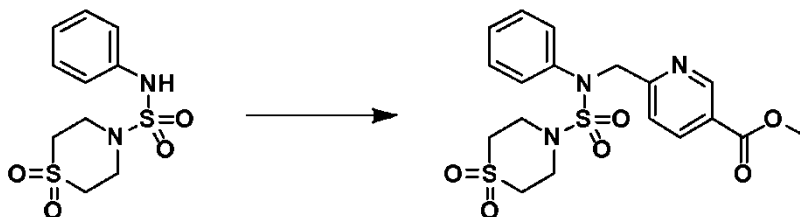
Una solución de 1,1-dióxido de 4-((1H-imidazol-1-yl)sulfonyl)tiomorfolina (1,635 g, 6,163 mmol) en diclorometano (20 ml) se mezcló a 0 °C con trifluorometanosulfonato de metilo (0,744 ml, 6,779 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (40 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar trifluorometanosulfonato de 1-((1,1-dioxidotiomorfolino)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo como sólido blanco (2,600 g, 98,2 %).

[Etap 3] 1,1-dióxido de N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida



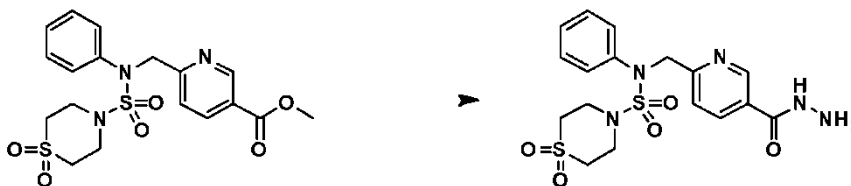
Una solución de trifluorometanosulfonato de 1-((1,1-dioxidotiomorfolino)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (1,300 g, 3,027 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anilina (0,415 ml, 4,541 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 30 % a 70 %) para dar 1,1-dióxido de N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida como sólido pardo (0,220 g, 25,0 %).

[Etap 4] 6-(((1,1-dióxido-N-feniltiomorfolina)-4-sulfonamido) metil)nicotinato de metilo



A una solución de 1,1-dióxido de N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida (0,220 g, 0,758 mmol) en N,N-dimetilformida (10 ml) se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,036 g, 0,909 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,227 g, 0,985 mmol) y se agitó durante 3 h adicionales a la misma temperatura. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 40 % a 70 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en diclorometano (5 ml) y hexano (50 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 6-(((1,1-dióxido-N-feniltiomorfolina)-4-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido beige (0,250 g, 75,1 %).

[Etap 5] 1,1-dióxido de N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida

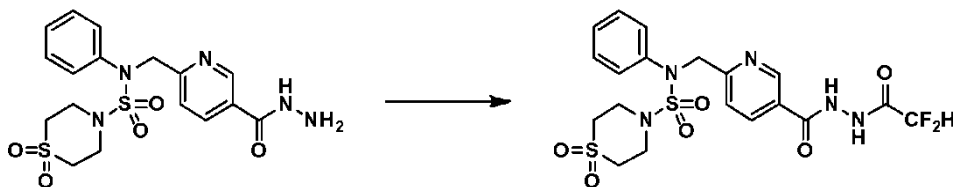


6-(((1,1-dióxido-N-feniltiomorfolina)-4-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,250 g, 0,569 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,036 ml, 0,739 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (10 ml), y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y hexano (20 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 1,1-dióxido de N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida como sólido blanco (0,212 g,

84,8 %).

[Etapa 6] 1,1-dióxido de N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida

5

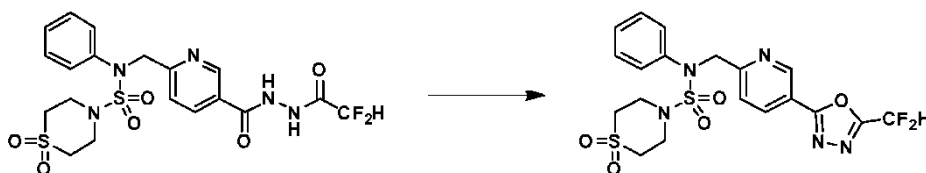


10

Una solución de 1,1-dióxido de N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida (0,212 g, 0,482 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se mezcló a 70 °C con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,063 ml, 0,579 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,126 ml, 0,724 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (1,1-dióxido de N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida, 0,220 g, 88,1 %, líquido amarillo).

15

[Etapa 7] Compuesto 11440



20

1,1-dióxido de N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida (0,220 g, 0,425 mmol) y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,203 g, 0,850 mmol) se mezcló a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (10 ml), y después la mezcla se calentó a 150 °C en microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 40 % a 70 %) para dar 1,1-dióxido de N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-N-feniltiomorfolina-4-sulfonamida como sólido beige (0,043 g, 20,3 %).

25

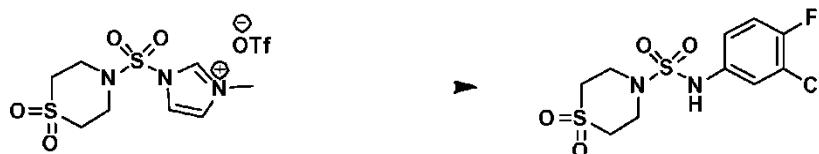
30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 8,39 (dd, 1H, *J* = 8,3, 2,3 Hz), 7,72 - 7,63 (m, 1,25H), 7,59 - 7,47 (m, 2,5H), 7,46 - 7,34 (m, 2,25H), 7,29 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,11 (s, 2H), 3,69 - 3,68 (m, 4H), 3,22 - 3,20 (m, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 500,3 (M⁺+1).

Ejemplo 36: Compuesto 11498, 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)tiomorfolina-4-sulfonamida

35

[Etapa 1] 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)tiomorfolina-4-sulfonamida



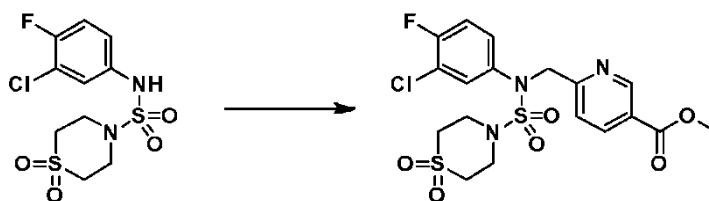
40

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1-((1,1-dioxido-3-metil-1H-imidazol-3-ilo)tiomorfolina-4-sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (1,460 g, 3,400 mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (0,594 g, 4,080 mmol) en acetonitrilo (20 ml), preparada a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 16 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 50 %) para dar 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)tiomorfolina-4-sulfonamida como sólido beige (0,709 g, 60,8 %).

45

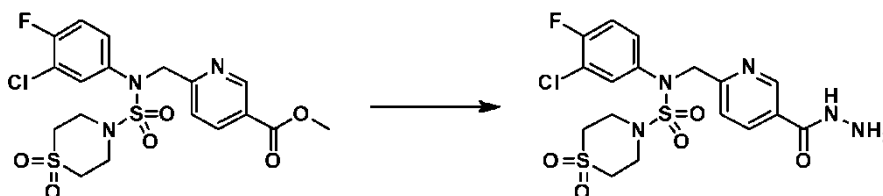
[Etapa 2] 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,1-dioxido-3-metil-1H-imidazol-3-ilo)tiomorfolina-4-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

50



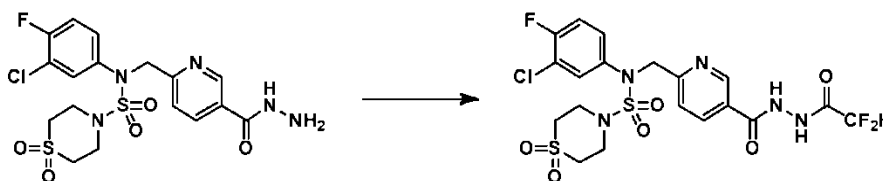
5 A una solución de 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)tiormorfolina-4-sulfonamida (0,400 g, 1,167 mmol) en N,N-dimetilformida (10 ml) se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,061 g, 1,517 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,322 g, 1,400 mmol) y se agitó durante 3 h adicionales a la misma temperatura. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 30 % a 60 %) para dar 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,1-dioxidotiormorfolina)-4-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido beige (0,348 g, 60,6 %).

10 **[Etapa 3]** 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)tiormorfolina-4-sulfonamida



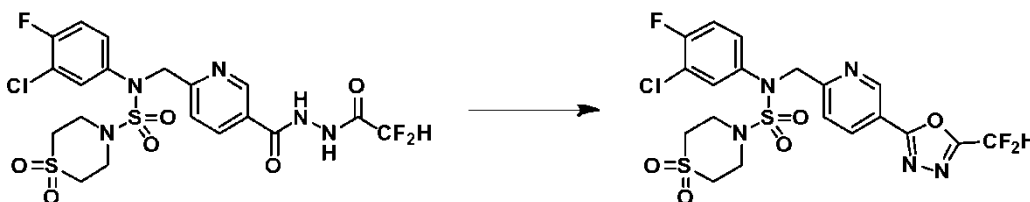
15 Una suspensión de 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,1-dioxidotiormorfolina)-4-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,250 g, 0,508 mmol) en etanol (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con monohidrato de hidrazina (0,494 ml, 10,164 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y hexano (20 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)tiormorfolina-4-sulfonamida como sólido amarillo claro (0,207 g, 82,8 %).

25 **[Etapa 4]** 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)tiormorfolina-4-sulfonamida



30 Una solución de 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)tiormorfolina-4-sulfonamida (0,207 g, 0,421 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se mezcló a 70 °C con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,115 ml, 0,926 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,220 ml, 1,262 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 60 % a 90 %) para dar 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)tiormorfolina-4-sulfonamida como sólido amarillo claro (0,148 g, 61,7 %).

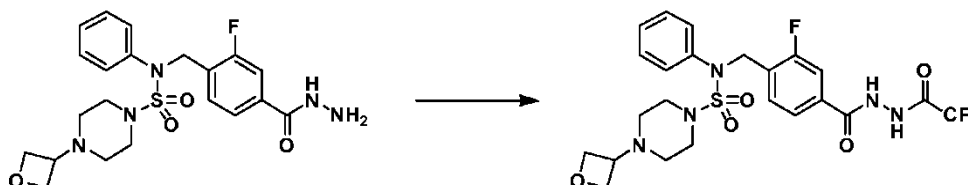
40 **[Etapa 5]** Compuesto 11498



1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)tiomorfolina-4-sulfonamida (0,148 g, 0,260 mmol) y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,093 g, 0,390 mmol) se mezcló a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (5 ml), y después la mezcla se calentó a 150 °C en microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 30 % a 60 %) para dar 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)tiomorfolina-4-sulfonamida como sólido pardo (0,051 g, 35,6 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (dd, 1H, *J* = 2,2, 0,8 Hz), 8,40 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 7,86 (dd, 1H, *J* = 6,6, 2,7 Hz), 7,71 - 7,64 (m, 1,25H), 7,62 - 7,51 (m, 1,5H), 7,47 - 7,37 (m, 1,25H), 5,11 (s, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 4H), 3,26 (m, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 552,5 (*M*⁺+1).

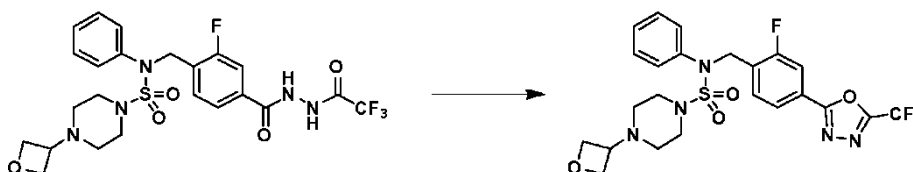
Ejemplo 37: Compuesto 11527, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

[Etap 1] N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una solución de N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,500 g, 1,079 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se mezcló a 70 °C con anhídrido trifluoroacético (0,168 ml, 1,187 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,225 ml, 1,294 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 70 % a 100 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y hexano (30 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,589 g, 97,6 %).

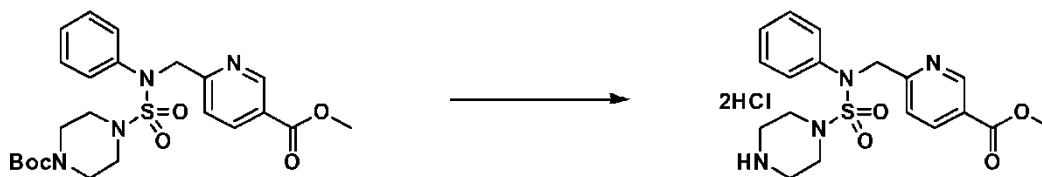
[Etap 2] Compuesto 11527



Una suspensión de N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,569 g, 1,017 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de metanosulfonilo (0,157 ml, 2,034 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,354 ml, 2,034 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 40 % a 70 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y hexano (30 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,186 g, 33,8 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,28 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 5,05 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,19 (s, 4H), 2,26 (s, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 542,5 (*M*⁺+1).

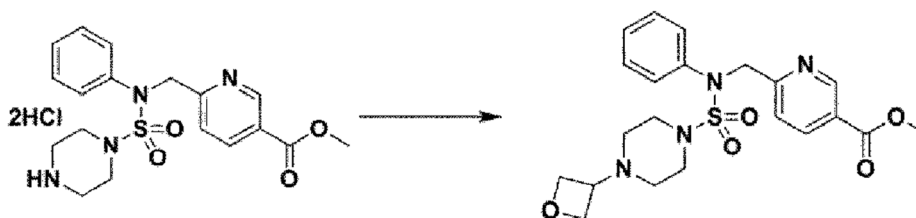
Ejemplo 38: Compuesto 11528, 4-(oxetan-3-il)-N-fenil-N-((5-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida

[Etap 1] Diclorhidrato de 6-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



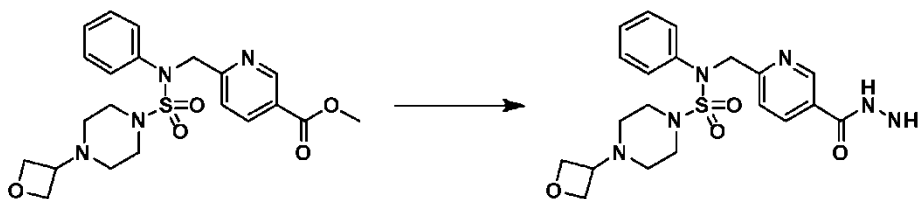
5 Una suspensión de 4-(N-((5-(metoxycarbonyl)piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,760 g, 1,549 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de hidrógeno (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 5,809 ml, 23,238 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y hexano (20 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar diclorhidrato de 6-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido pardo (0,710 g, 98,9 %).

10 **[Etapa 2]** 6-(((4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



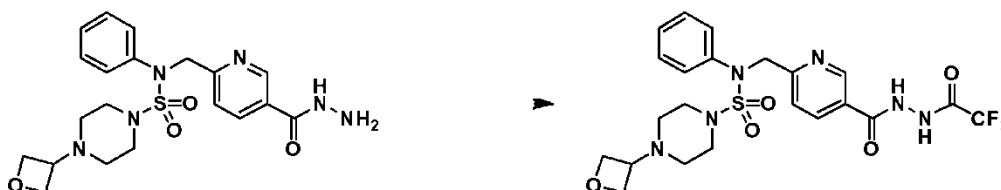
15 Una mezcla de diclorhidrato de 6-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,710 g, 1,532 mmol), oxetan-3-ona (0,269 ml, 4,597 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,667 ml, 3,831 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,649 g, 3,065 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 6 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 6-(((4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido beige (0,621 g, 90,8 %).

25 **[Etapa 3]** N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



30 Una suspensión de 6-(((4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,621 g, 1,391 mmol) en etanol (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con monohidrato de hidrazina (1,352 ml, 27,815 mmol), y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 80 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido beige (0,420 g, 67,6 %).

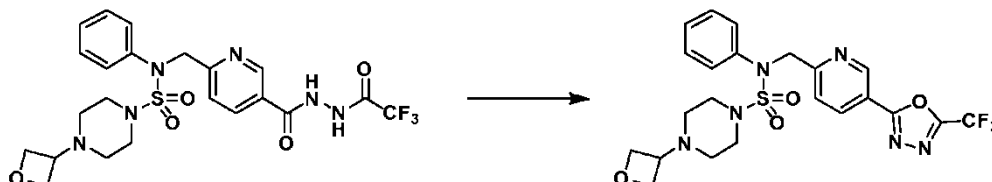
35 **[Etapa 4]** 4-(oxetan-3-il)-N-fenil-N-((5-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida



40 Una solución de N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,200 g, 0,448 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se mezcló a 70 °C con anhídrido trifluoroacético (0,070 ml, 0,493 mmol) y

N,N-diisopropiletilamina (0,094 ml, 0,537 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 80 % a 100 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en acetato de etilo (3 ml) y hexano (30 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 4-(oxetan-3-il)-N-fenil-N-((5-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,202 g, 83,1 %).

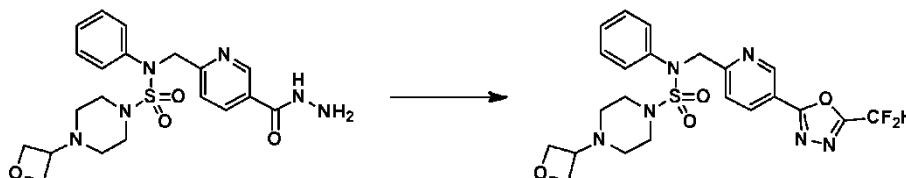
10 **[Etapa 5] Compuesto 11528**



Una suspensión de 4-(oxetan-3-il)-N-fenil-N-((5-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida (0,202 g, 0,372 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de metanosulfonilo (0,058 ml, 0,745 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,130 ml, 0,745 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 50 % a 80 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en acetato de etilo (3 ml) y hexano (15 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 4-(oxetan-3-il)-N-fenil-N-((5-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida como sólido beige (0,092 g, 47,1 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,43 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,37 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,26 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 5,13 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,23 (s, 4H), 2,34 - 2,28 (s, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 525,4 (*M*⁺+1).

Ejemplo 39: Compuesto 11574, N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

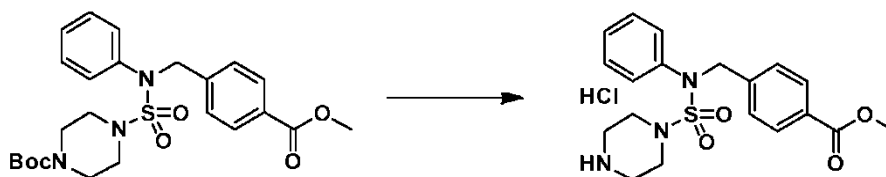


Una solución de N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,600 g, 1,344 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), preparada a temperatura ambiente, se mezcló a reflujo con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,501 ml, 4,031 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,936 ml, 5,375 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h adicional y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 70 % a 100 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y hexano (30 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,480 g, 70,5 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 7,70 - 7,68 (m, 1,25H), 7,59 - 7,43 (m, 2,75H), 7,36 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,25 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,12 (s, 2H), 4,52 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 4,40 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz), 3,40 (t, 1H, *J* = 6,4 Hz), 3,21 (s, 4H), 2,25 (s, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 507,2 (*M*⁺+1).

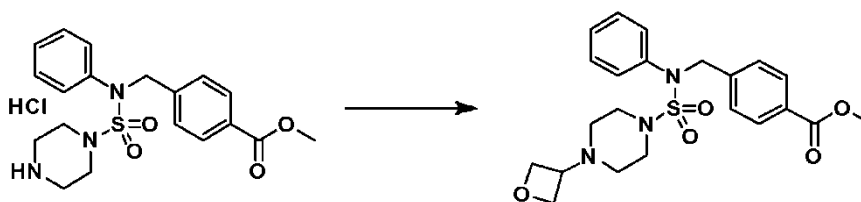
Ejemplo 40: Compuesto 11575, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

50 **[Etapa 1] clorhidrato de 4-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo**



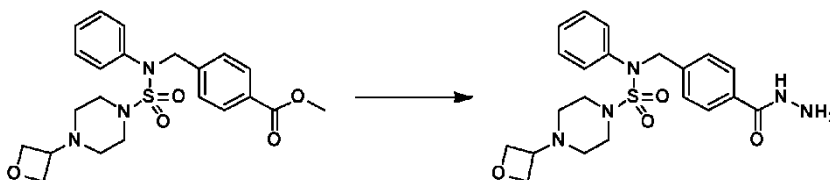
5 Una suspensión de 4-(N-(4-(metoxicarbonil)encil)-N-fenilsulfamoyl)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,060 g, 6,250 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 15,625 ml, 62,501 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y hexano (100 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar clorhidrato de 4-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato como sólido de metilo blanco (2,560 g, 96,2 %).

10 **[Etapa 2]** 4-(((4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



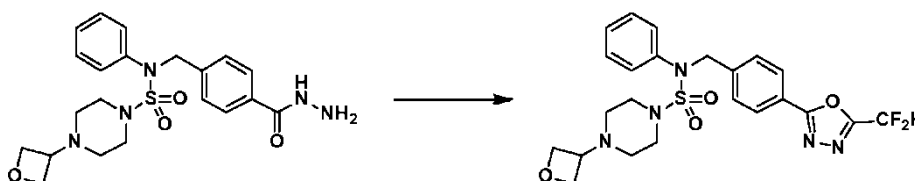
15 Una mezcla de clorhidrato de 4-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (2,560 g, 6,010 mmol), oxetan-3-ona (0,704 ml, 12,021 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,570 ml, 9,016 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y trató con triacetoxiborohidruro sódico (2,548 g, 12,021 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 6 h adicionales. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 4-(((4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (2,450 g, 91,5 %).

25 **[Etapa 3]** N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



30 Una mezcla de 4-(((4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (1,850 g, 4,152 mmol) y carbonato potásico (11,477 g, 83,047 mmol) en agua (5 ml)/metanol (50 ml) se trató a temperatura ambiente con monohidrato de hidrazina (6,054 ml, 124,571 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con acetato de etilo, y secaron para dar N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (1,120 g, 60,5 %).

[Etapa 4] Compuesto 11575



40 Una solución agitada de N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,500 g, 1,122 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), preparada a temperatura ambiente, se mezcló a reflujo con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,419 ml, 3,367 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,586 ml, 3,367 mmol). La mezcla de reacción se

calentó a reflujo durante 1 h adicional y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 70 % a 100 %) para dar el producto crudo, que se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y hexano (30 ml), y agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-4-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,397 g, 70,0 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,97 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,66 (s, 0,25H), 7,52 - 7,50 (m, 2,5H), 7,45 - 7,36 (m, 2,25H), 7,34 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,24 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,52 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 4,40 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,41 (m, 1H), 3,20 (s, 4H), 2,26 (s, 4H); **LRMS** (ES) m/z 506,3 ($M^+ + 1$).

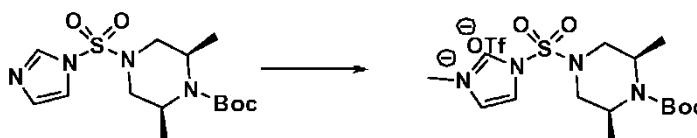
Ejemplo 41: Compuesto 11640, (3S,5R)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

[Etap 1] (2S,6R)-4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



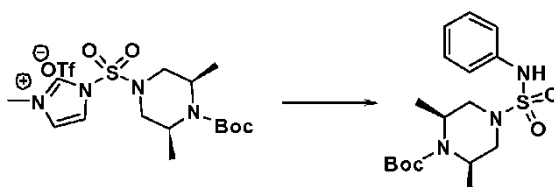
Una solución de trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (4,000 g, 11,041 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,603 g, 12,145 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 80 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 40 %) para dar (2S,6R)-4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (2,800 g, 73,6 %).

[Etap 2] Trifluorometanosulfonato de 1-(((3S,5R)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo



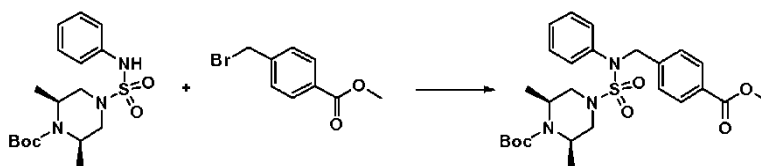
Una solución de (2S,6R)-4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,800 g, 8,129 mmol) y trifluorometanosulfonato de metilo (0,892 ml, 8,129 mmol) en diclorometano (80 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (trifluorometanosulfonato de 1-(((3S,5R)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo, 4,000 g, 96,8 %, sólido blanco).

[Etap 3] (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



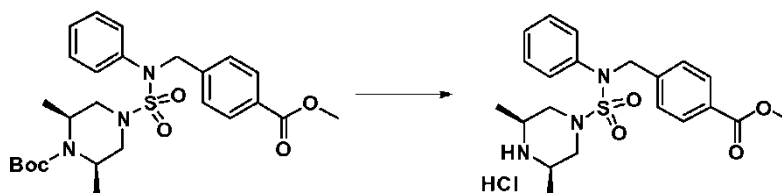
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1-(((3S,5R)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (4,000 g, 7,866 mmol) y anilina (0,790 ml, 8,652 mmol) en acetonitrilo (100 ml), preparada a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (1,800 g, 61,9 %).

[Etap 4] (2S,6R)-4-(N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



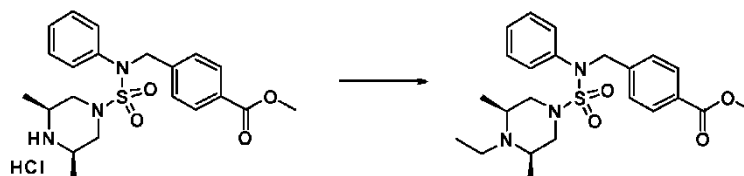
Una solución de (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,700 g, 4,601 mmol) y carbonato potásico (0,954 g, 6,902 mmol) en N,N-dimetilformida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,159 g, 5,061 mmol) y yoduro potásico (0,382 g, 2,301 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 40 %) para dar (2S,6R)-4-(N-(4-(metoxicarbonil)benzil)-N-fenilsulfamoil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como sólido blanco (2,100 g, 88,2 %).

[Etapa 5] Clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



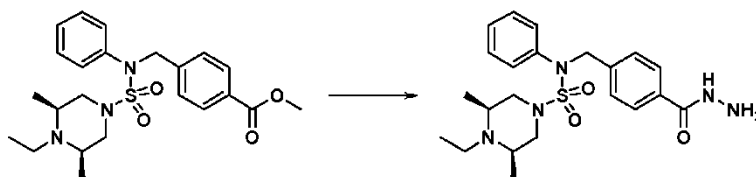
Una solución de (2S,6R)-4-(N-(4-(metoxicarbonil)benzil)-N-fenilsulfamoil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,500 g, 2,898 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 1,449 ml, 5,796 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo, 1,300 g, 98,8 %, sólido blanco).

[Etapa 6] 4-(((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



Una solución de clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,200 g, 0,441 mmol), acetaldehído (0,039 g, 0,881 mmol) y ácido acético (0,028 ml, 0,485 mmol) en diclorometano (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,187 g, 0,881 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 4-(((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como aceite amarillo (0,130 g, 66,2 %).

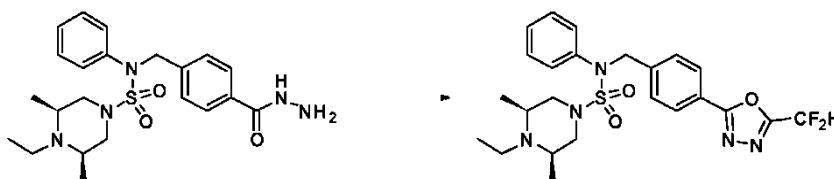
[Etapa 7] (3S,5R)-4-etil-N-(4-(hidrazinacarbonil)benzil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una solución de 4-(((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,130 g, 0,292 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,142 ml, 2,918 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y bicarbonato sódico (5 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar (3S,5R)-4-etil-N-(4-

(hidrazinacarbonil)bencil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,100 g, 76,9 %).

[Etapa 8] Compuesto 11640



5

Una solución de (3S,5R)-4-etil-N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,112 mmol), trietilamina (0,078 ml, 0,561 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,042 ml, 0,337 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar (3S,5R)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,035 g, 61,7 %).

10

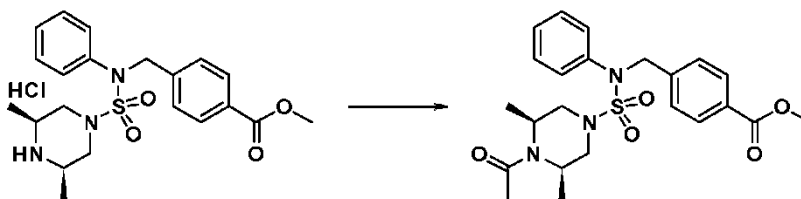
15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 - 8,01 (m, 2 H), 7,44 - 7,42 (m, 2 H), 7,34 - 7,24 (m, 5 H), 7,04 (s, 0,3 H), 6,91 (s, 0,5 H), 6,78 (s, 0,3 H), 4,90 (s, 2 H), 3,55 - 3,53 (m, 2 H), 3,04 - 3,01 (m, 2 H), 2,97 - 2,49 (m, 4 H), 1,16 - 1,00 (m, 6 H), 0,98 - 0,82 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 506,4 (M⁺+1).

Ejemplo 42: Compuesto 11641, (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

20

[Etapa 1] 4-(((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



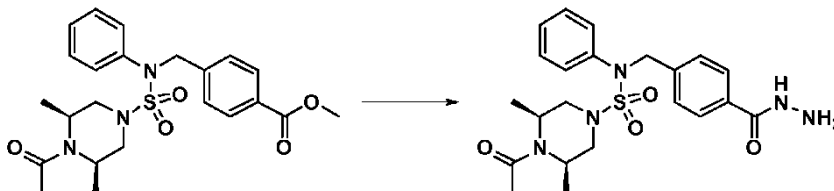
25

Una solución de clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,200 g, 0,441 mmol), trietilamina (0,092 ml, 0,661 mmol) y anhídrido acético (0,083 ml, 0,881 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 4-(((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como aceite amarillo (0,140 g, 69,1 %).

30

35

[Etapa 2] (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

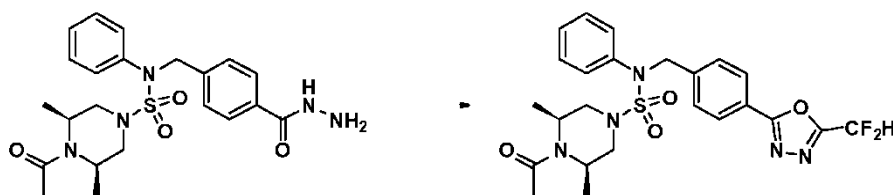


Una solución de 4-(((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,140 g, 0,305 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,148 ml, 3,046 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y bicarbonato sódico (5 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con agua, y secaron para dar (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,098 g, 70,0 %).

40

45

[Etapa 3] Compuesto 11641

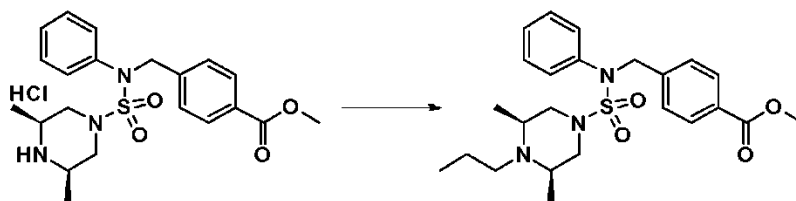


Una solución de (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,109 mmol), trietilamina (0,076 ml, 0,544 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,041 ml, 0,326 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,039 g, 69,0 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 - 8,03 (m, 2 H), 7,45 - 7,43 (m, 2 H), 7,36 - 7,16 (m, 5 H), 7,04 (s, 0,2 H), 6,91 (s, 0,4 H), 6,79 (s, 0,2 H), 4,94 (s, 2 H), 3,97 (s a, 2 H), 3,53 - 3,45 (m, 2 H), 2,70 - 2,66 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,31 - 1,22 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 520,3 (M⁺+1).

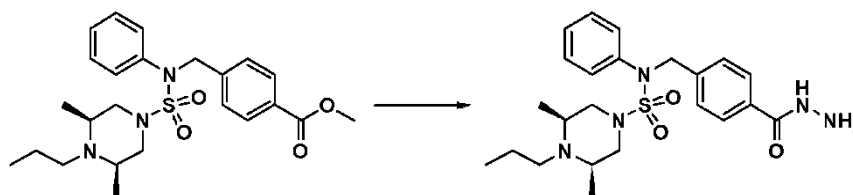
Ejemplo 43: Compuesto 11642, (3S,5R)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,5-dimetil-N-fenil-4-propilpiperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenil-4-propilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



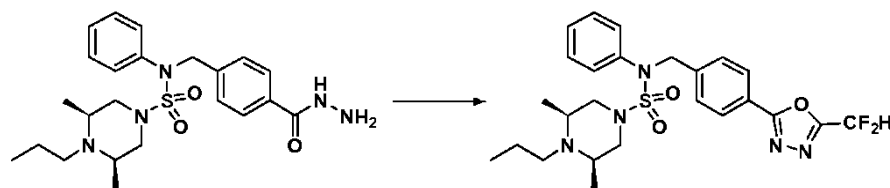
Una solución de clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenil-4-propilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,200 g, 0,441 mmol), propionaldehído (0,051 g, 0,881 mmol) y ácido acético (0,028 ml, 0,485 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,187 g, 0,881 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenil-4-propilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como aceite amarillo (0,150 g, 74,1 %).

[Etapa 2] (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,5-dimetil-N-fenil-4-propilpiperazina-1-sulfonamida



Una solución de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenil-4-propilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,150 g, 0,326 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,016 ml, 0,573 mmol) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y bicarbonato sódico (5 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,5-dimetil-N-fenil-4-propilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,110 g, 73,3 %).

[Etapa 3] Compuesto 11642

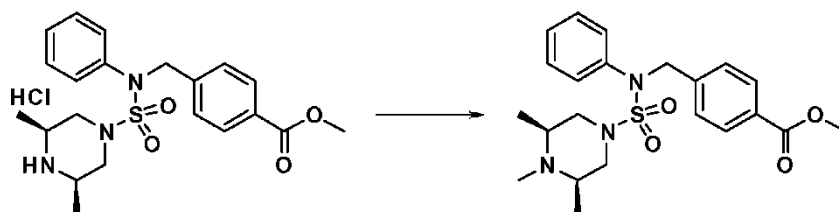


Una solución de (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,5-dimetil-N-fenil-4-propilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,109 mmol), trietilamina (0,076 ml, 0,544 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,041 ml, 0,326 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (3S,5R)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,5-dimetil-N-fenil-4-propilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,034 g, 60,1 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 - 8,01 (m, 2 H), 7,43 - 7,41 (m, 2 H), 7,37 - 7,27 (m, 5 H), 7,04 (s, 0,3 H), 6,91 (s, 0,5 H), 6,78 (s, 0,3 H), 4,88 (s, 2 H), 3,65 (s a, 4 H), 3,29 - 3,21 (m, 4 H), 1,64 - 1,60 (m, 2 H), 1,45 - 1,40 (m, 6 H), 1,29 - 1,26 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 520,3(M⁺+1).

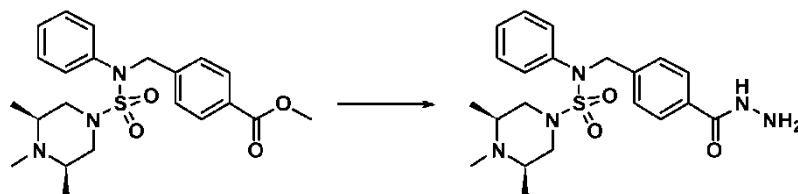
Ejemplo 44: Compuesto 11643. (3S,5R)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,4,5-trimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



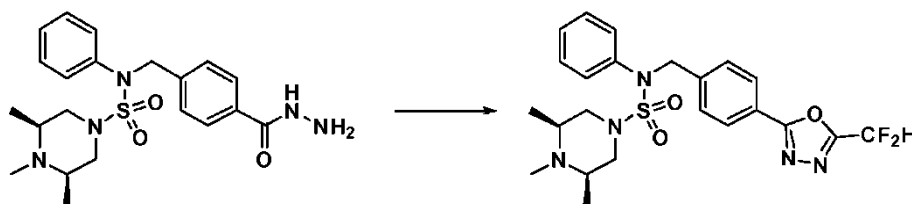
Una mezcla de clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,200 g, 0,441 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,077 ml, 0,441 mmol), paraformaldehído (0,066 g, 2,203 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,187 g, 0,881 mmol) en diclorometano (10 ml), preparada a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (0,160 g, 84,2 %).

[Etapa 2] (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,4,5-trimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una solución de 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,160 g, 0,371 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,180 ml, 3,708 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y bicarbonato sódico (5 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,4,5-trimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,130 g, 81,2 %).

[Etapa 3] Compuesto 11643

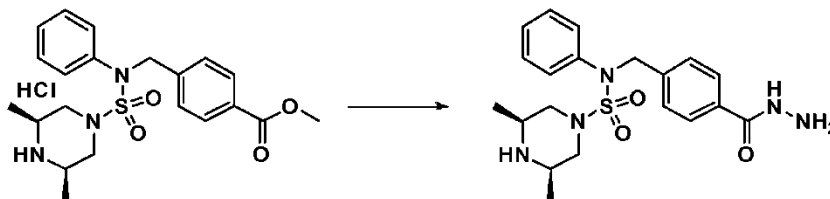


Una solución de (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,4,5-trimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,116 mmol), trietilamina (0,081 ml, 0,579 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,043 ml, 0,348 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar (3S,5R)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,4,5-trimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,036 g, 63,2 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 - 8,01 (m, 2 H), 7,44 - 7,42 (m, 2 H), 7,35 - 7,25 (m, 5 H), 7,04 (s, 0,3 H), 6,91 (s, 0,5 H), 6,78 (s, 0,3 H), 4,90 (s, 2 H), 3,56 - 3,53 (m, 2 H), 2,50 (s a, 2 H), 2,41 - 2,37 (m, 5 H), 1,29 - 1,26 (s a, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 492,1 (M⁺+1).

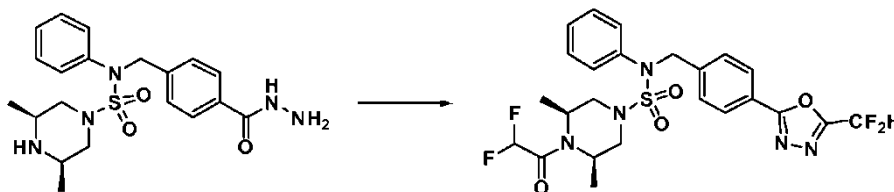
Ejemplo 45: Compuesto 11644, (3S,5R)-4-(2,2-difluoroacetil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una solución de clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,150 g, 0,359 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,175 ml, 3,593 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y bicarbonato sódico (5 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,110 g, 73,3 %).

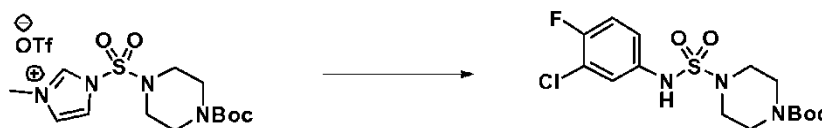
[Etapa 2] **Compuesto 11644**



Una solución de (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,050 g, 0,120 mmol), trietilamina (0,083 ml, 0,599 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,045 ml, 0,359 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) para dar (3S,5R)-4-(2,2-difluoroacetil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,031 g, 46,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 - 8,01 (m, 2 H), 7,44 - 7,42 (m, 2 H), 7,36 - 7,05 (m, 5 H), 6,92 (s, 0,3 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,3 H), 6,23 (s, 0,3 H), 6,09 (s, 0,5 H), 5,96 (s, 0,3 H), 4,93 (s, 2 H), 4,55 (s a, 1 H), 4,24 - 4,22 (m, 1 H), 3,56 (d, 2 H, J = 12,4 Hz), 2,76 - 2,72 (m, 2 H), 1,42 - 1,37 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 555,9 (M⁺+1).

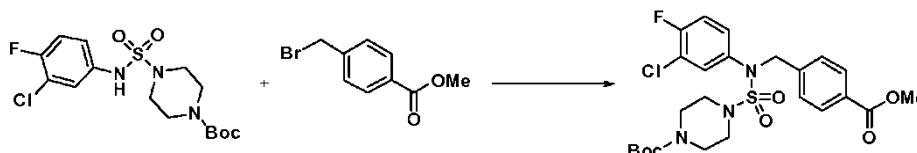
Ejemplo 46: Compuesto 11651, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 trifluorometanosulfonato de 1-((4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (1,500 g, 3,122 mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (0,682 g, 4,683 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en acetonitrilo (100 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como sólido púrpura (0,710 g, 57,7 %).

[Etapa 2] 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(metoxicarbonil)bencil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

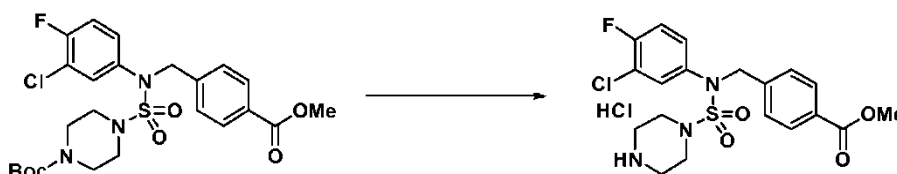
15



Una solución de 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,710 g, 1,803 mmol) e hidruro sódico (60,00 %, 0,216 g, 5,408 mmol) en N,N-dimetilformida (80 ml) se mezcló a temperatura ambiente con 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,619 g, 2,704 mmol) y se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(metoxicarbonil)bencil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como sólido blanco (0,616 g, 63,0 %).

[Etapa 3] Clorhidrato de 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo

30

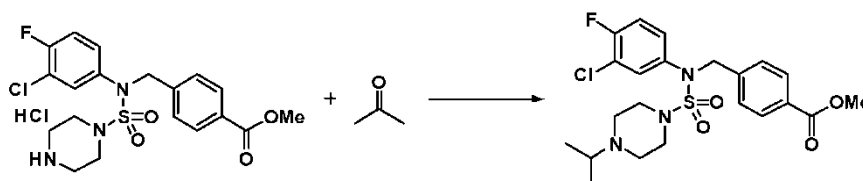


35

Una solución de 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(metoxicarbonil)bencil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,616 g, 1,136 mmol) en diclorometano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 1,136 ml, 4,546 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Los precipitados se recogieron por filtración, lavaron con diclorometano, y secaron para dar clorhidrato de 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (0,330 g, 60,7 %).

[Etapa 4] 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo

40



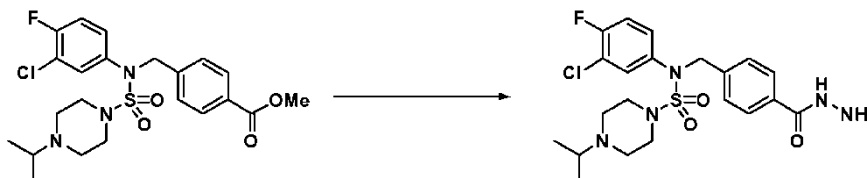
45

Una solución de clorhidrato de 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamido) metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,209 mmol) y propan-2-ona (0,023 ml, 0,314 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,133 g, 0,627 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (0,042 g, 41,5 %).

5

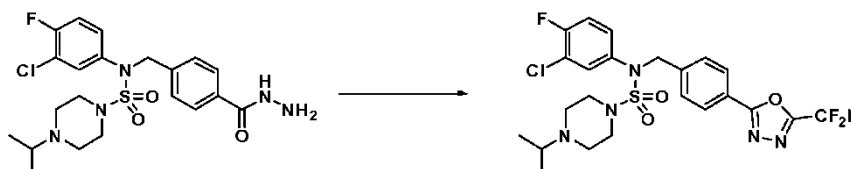
[Etap 5] N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida



10 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,042 g, 0,087 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,084 ml, 1,736 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (8 ml)/agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida, 0,038 g, 90,5 %, aceite incoloro).

15

[Etap 6] Compuesto 11651



20

Una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida (0,042 g, 0,087 mmol) y trietilamina (0,024 ml, 0,174 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,032 ml, 0,260 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (placa de SiO_2 , 20x20x1 mm; metanol/diclorometano = 10 %) para dar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,009 g, 19,1 %).

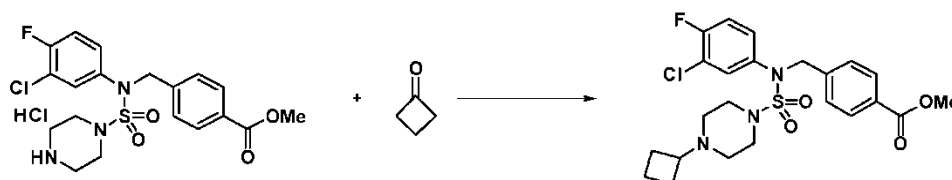
25

30 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04~8,02 (m, 2 H), 7,42 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,25~7,22 (m, 2 H), 7,02~6,98 (m, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,64 (t, 4 H, $J = 4,7$ Hz), 3,17 (t, 4 H, $J = 4,8$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 544,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 47: Compuesto 11652, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)piperazina-1-sulfonamida

35

[Etap 1] 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo

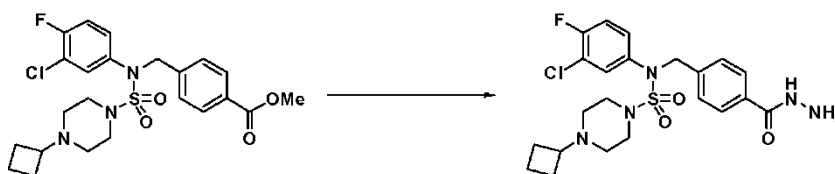


40 Una solución de clorhidrato de 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina)-1-sulfonamido) metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,209 mmol) y ciclobutanona (0,023 ml, 0,314 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,133 g, 0,627 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 30 %) para dar 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (0,098 g, 94,5 %).

45

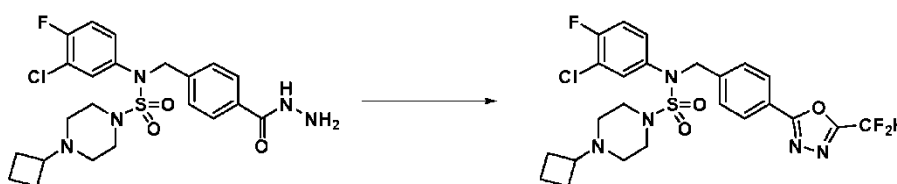
[Etap 2] N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)piperazina-1-sulfonamida

50



4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,098 g, 0,198 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,192 ml, 3,952 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (8 ml)/agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)piperazina-1-sulfonamida, 0,087 g, 88,8 %, aceite incoloro).

[Etapa 3] Compuesto 11652

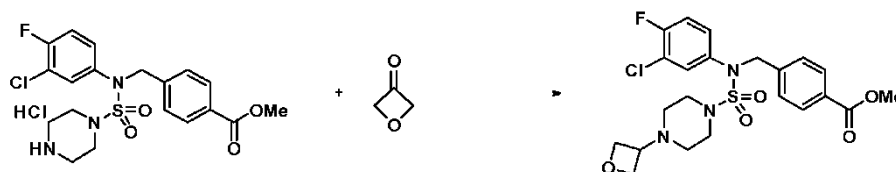


Una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)piperazina-1-sulfonamida (0,098 g, 0,198 mmol) y trietilamina (0,055 ml, 0,395 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,074 ml, 0,593 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (placa de SiO₂, 20x20x1 mm; metanol/diclorometano = 10 %) para dar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,007 g, 6,4 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05~8,00 (m, 2H), 7,40 -7,35 (m, 2 H), 7,15 - 7,04 (m, 2 H), 7,03 (s, 0,25 H), 6,90 (s, 0,5 H), 6,77 (s, 0,25 H), 4,82 (s, 2 H), 4,67 - 4,60 (m, 4 H), 3,60 - 3,45 (m, 1 H), 3,40 - 3,20 (m, 4 H), 2,45 - 2,23 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 556,0 (M⁺+1).

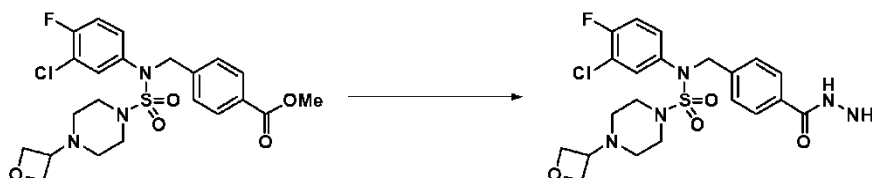
Ejemplo 48: Compuesto 11653, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



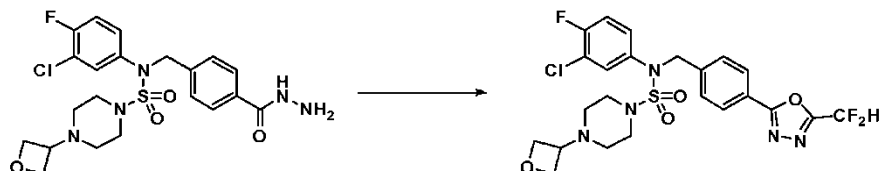
Una solución de clorhidrato de 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina)-1-sulfonamido) metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,209 mmol) y oxetan-3-ona (0,020 ml, 0,314 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,133 g, 0,627 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (0,079 g, 75,9 %).

[Etapa 2] N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida



4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,079 g, 0,159 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,154 ml, 3,173 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (8 ml)/agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida, 0,068 g, 86,1 %, aceite incoloro).

10 **[Etapa 3] Compuesto 11653**

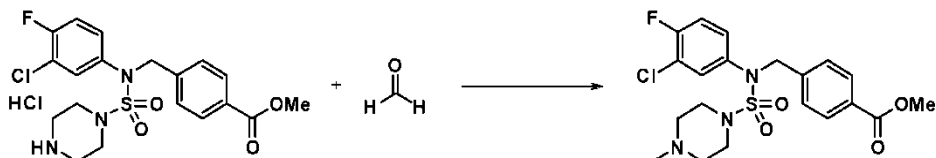


Una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,076 g, 0,153 mmol) y trietilamina (0,043 ml, 0,305 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,057 ml, 0,458 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (placa de SiO₂, 20x20x1 mm; metanol/diclorometano = 10 %) para dar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,008 g, 9,4 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05~8,02 (m, 2 H), 7,40~7,35 (m, 3 H), 7,16~7,12 (m, 1 H), 7,07~7,03 (m, 1 H), 7,03 (s, 0,25 H), 6,90 (s, 0,5 H), 6,77 (s, 0,25 H), 4,82 (s, 2 H), 3,43~3,22 (m, 4 H), 2,78~2,82 (m, 1 H), 2,62~2,21 (m, 4 H), 2,20~1,81 (m, 4 H), 1,80~1,61 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 558,0 (M⁺+1).

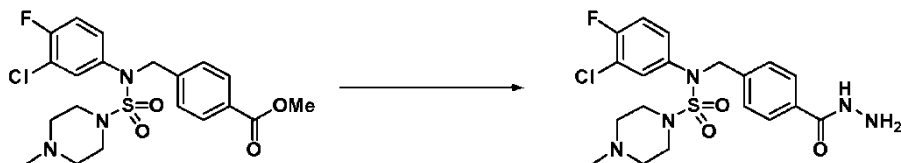
Ejemplo 49: Compuesto 11654, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida

30 **[Etapa 1] 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo**



Una solución de clorhidrato de 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina)-1-sulfonamido) metil)benzoato de metilo (0,060 g, 0,125 mmol) y paraformaldehído (0,006 g, 0,188 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,080 g, 0,376 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (0,038 g, 66,4 %).

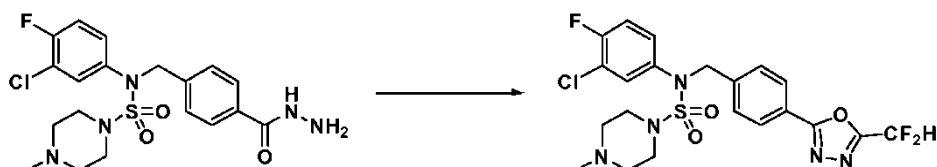
45 **[Etapa 2] N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida**



4-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,038 g, 0,083 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,081 ml, 1,667 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (8 ml)/agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-

(hidrazinacarbonil)bencil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida, 0,033 g, 86,8 %, aceite incoloro).

[Etapa 3] Compuesto 11654



5

Una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida (0,038 g, 0,083 mmol) y trietilamina (0,023 ml, 0,167 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,031 ml, 0,250 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (placa de SiO₂, 20x20x1 mm; metanol/diclorometano = 10 %) para dar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-4-metilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,008 g, 18,6 %).

10

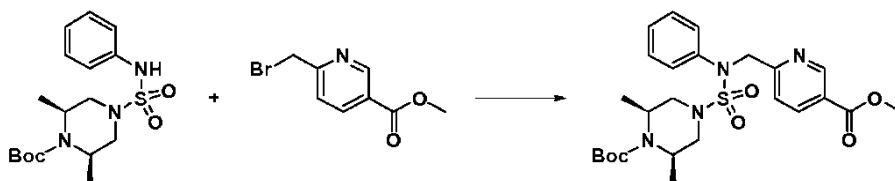
15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05~8,03 (m, 2 H), 7,40~7,36 (m, 3 H), 7,20~7,08 (m, 2 H), 7,03 (s, 0,25 H), 6,90 (s, 0,5 H), 6,77 (s, 0,25 H), 4,83 (s, 2 H), 3,80~3,57 (m, 4 H), 3,18~2,80 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 516,0 (M⁺+1).

Ejemplo 50: Compuesto 11659, (3S,5R)-4-acetil-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

20

[Etapa 1] (2S, 6R)-4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



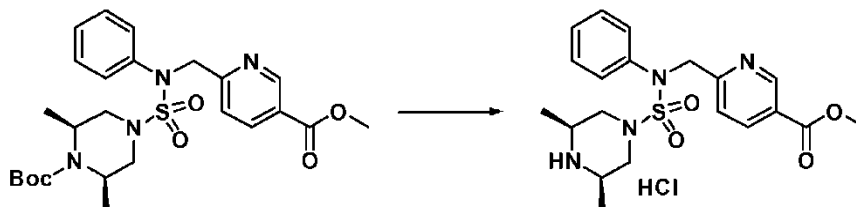
25

Una solución de (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(N-fenilsulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,110 g, 3,004 mmol) y carbonato potásico (0,623 g, 4,506 mmol) en N,N-dimetilformida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,760 g, 3,305 mmol) y yoduro potásico (0,249 g, 1,502 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) para dar (2S,6R)-4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como sólido amarillo (1,440 g, 92,4 %).

30

35

[Etapa 2] Clorhidrato de 6-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

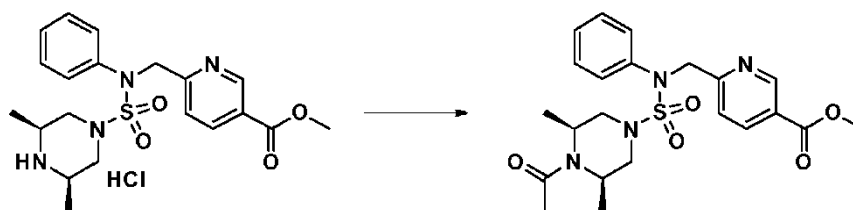


40

Una solución de (2S,6R)-4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-fenilsulfamoil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,440 g, 2,777 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 1,388 ml, 5,553 mmol) en diclorometano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (clorhidrato de 6-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo, 0,900 g, 71,2 %, sólido blanco).

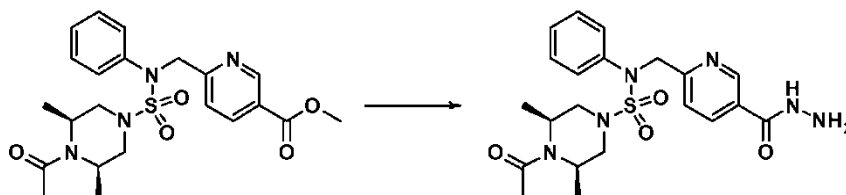
45

[Etapa 3] 6-(((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



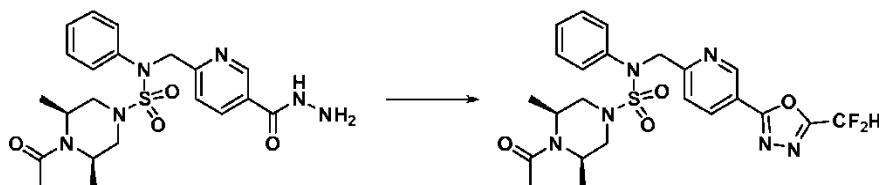
Una solución de clorhidrato de 6-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,200 g, 0,440 mmol), trietil amina (0,032 g, 0,319 mmol) y anhídrido acético (0,062 ml, 0,659 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 6-(((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como aceite incoloro (0,130 g, 64,2 %).

[Etap 4] (3S,5R)-4-acetil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una solución de 6-(((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,130 g, 0,282 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,137 ml, 2,823 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y bicarbonato sódico (10 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con agua, y secaron para dar (3S,5R)-4-acetil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,085 g, 65,4 %).

[Etap 5] Compuesto 11659

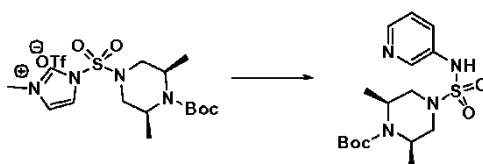


Una solución de (3S,5R)-4-acetil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,085 g, 0,185 mmol), trietil amina (0,129 ml, 0,923 mmol) y anhídrido difluoroacético (0,069 ml, 0,554 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 60 %) para dar (3S,5R)-4-acetil-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,015 g, 15,6 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (s, 1 H), 8,37 - 8,35 (m, 1 H), 7,69 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,46 - 7,44 (m, 2 H), 7,35 - 7,31 (m, 2 H), 7,28 - 7,23 (m, 2 H), 7,06 (s, 0,3 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,3 H), 5,15 (s, 2 H), 4,63 (s a, 1 H), 3,95 (s a, 1 H), 3,53 (d, 2 H, $J = 12,1$ Hz), 2,79 - 2,76 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 1,28 (s, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 521,2 ($M^+ + 1$).

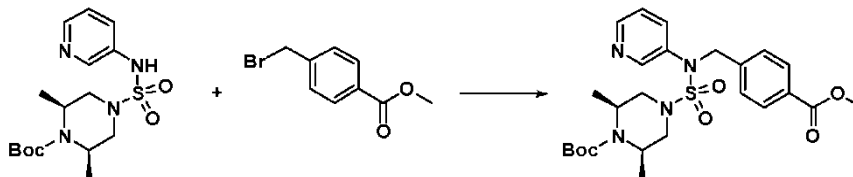
Ejemplo 51: Compuesto 11660, (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida

[Etap 1] (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



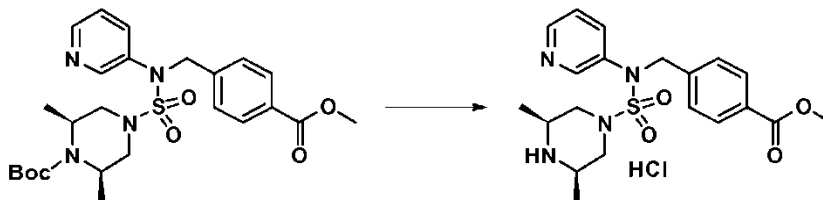
Una solución de trifluorometanosulfonato de 1-(((3S,5R)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (2,000 g, 3,933 mmol) y piridin-3-amina (0,407 g, 4,326 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 20 %) para dar (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (1,100 g, 75,5 %).

10 **[Etapa 2]** (2S,6R)-4-(N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



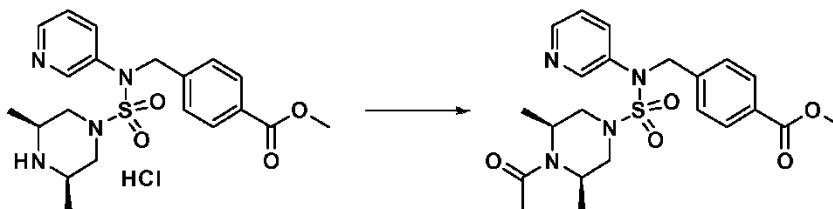
15 Una solución de (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(N-(piridin-3-il)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,510 g, 1,377 mmol) y carbonato potásico (0,285 g, 2,065 mmol) en N,N-dimetilformida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,347 g, 1,514 mmol) y yoduro potásico (0,114 g, 0,688 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar (2S,6R)-4-(N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (0,300 g, 42,0 %).

25 **[Etapa 3]** Clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



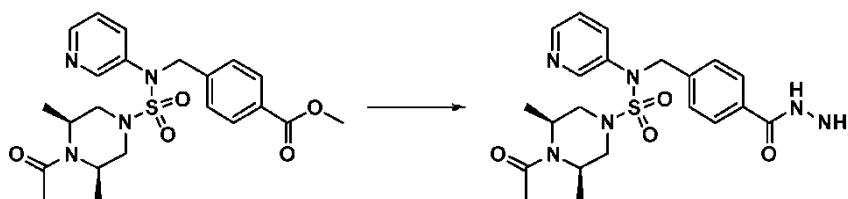
30 Una solución de (2S,6R)-4-(N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-(piridin-3-il)sulfamoil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,280 g, 0,540 mmol) y ácido clorhídrico (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 0,270 ml, 1,080 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo, 0,150 g, 61,1 %, sólido amarillo).

35 **[Etapa 4]** 4-(((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



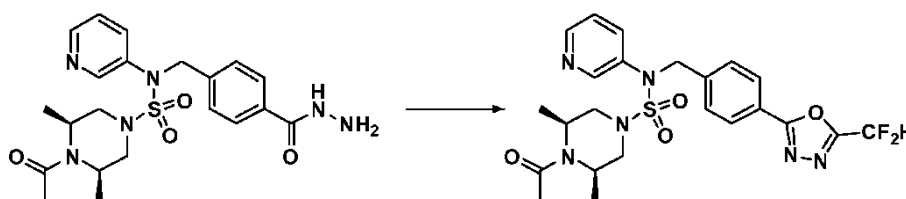
40 Una solución de clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,120 g, 0,264 mmol), trietilamina (0,032 g, 0,317 mmol) y anhídrido acético (0,037 ml, 0,396 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 4-(((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como aceite amarillo (0,081 g, 66,7 %).

[Etapa 5] (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida



Una solución de 4-(((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,081 g, 0,176 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,085 ml, 1,759 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y bicarbonato sódico (10 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con agua, y secaron para dar (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,039 g, 48,1 %).

10 [Etapa 6] Compuesto 11660

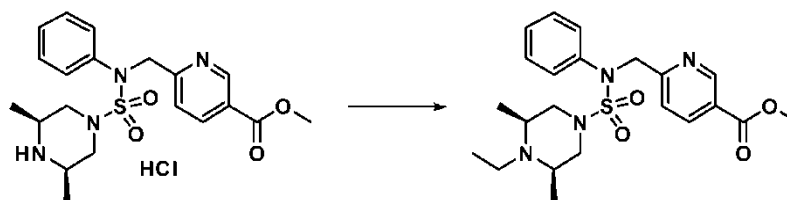


Una solución de (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,039 g, 0,085 mmol), trietilamina (0,043 g, 0,423 mmol) y anhídrido difluoroacético (0,044 g, 0,254 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 60 %) para dar (3S,5R)-4-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,5-dimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,020 g, 45,4 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1 H), 8,53 - 8,52 (m, 1 H), 8,06 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,79 - 7,77 (m, 1 H), 7,46 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,38 - 7,36 (m, 1 H), 7,05 (0,3 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,3 H), 5,02 (s, 2 H), 3,59 - 3,51 (m, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,88 - 2,85 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,32 - 1,25 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 521,3 (M⁺+1).

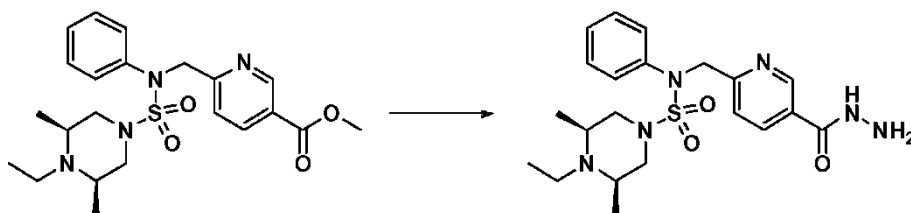
Ejemplo 52: Compuesto 11661, (3S,5R)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 6-(((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



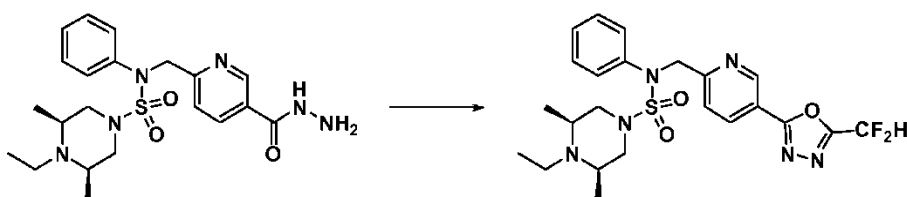
Una solución de clorhidrato de 6-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,200 g, 0,440 mmol), acetaldehído (0,039 g, 0,879 mmol) y ácido acético (0,028 ml, 0,484 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,186 g, 0,879 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 6-(((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como aceite amarillo (0,110 g, 56,0 %).

[Etapa 2] (3S,5R)-4-etil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



Una solución de 6-(((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,110 g, 0,246 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,120 ml, 2,463 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y bicarbonato sódico (10 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar (3S,5R)-4-etil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,055 g, 50,0 %).

10 [Etapa 3] Compuesto 11661

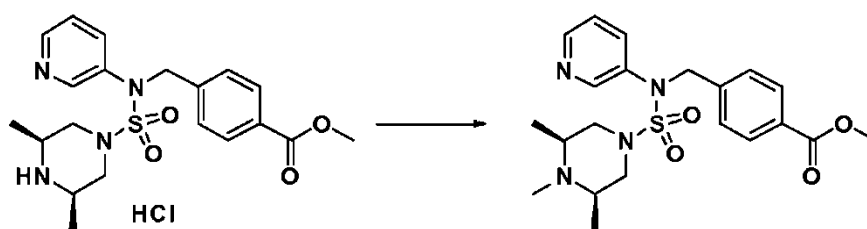


Una solución de (3S,5R)-4-etil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,055 g, 0,123 mmol), trietilamina (0,062 g, 0,616 mmol) y anhídrido difluoroacético (0,064 g, 0,369 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) para dar (3S,5R)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-etil-3,5-dimetil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,021 g, 33,7 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1 H), 8,37 - 8,35 (m, 1 H), 7,72 - 7,71 (m, 1 H), 7,45 - 7,42 (m, 2 H), 7,36 - 7,31 (m, 2 H), 7,27 - 7,23 (m, 1 H), 7,07 (s, 0,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,3 H), 5,13 (s, 2 H), 3,55 - 3,53 (m, 2 H), 2,97 - 2,86 (m, 2 H), 2,60 - 2,46 (m, 3 H), 1,62 (s a, 1 H), 1,19 - 1,01 (m, 6 H), 0,99 - 0,82 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 507,1 (M⁺+1).

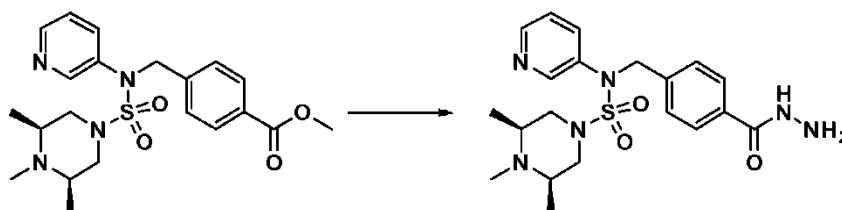
Ejemplo 53: Compuesto 11662, (3S,5R)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-3,4,5-trimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida

30 [Etapa 1] 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



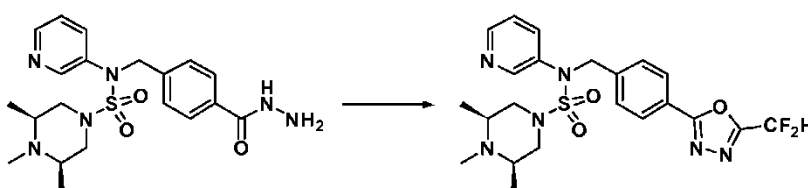
Una solución de clorhidrato de 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,120 g, 0,287 mmol), paraformaldehído (0,017 g, 0,573 mmol), ácido acético (0,020 ml, 0,344 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,122 g, 0,573 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como aceite incoloro (0,095 g, 76,6 %).

[Etapa 2] (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-3,4,5-trimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida



Una solución de 4-(((3S,5R)-3,4,5-trimetil-N-(piridin-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,095 g, 0,220 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,107 ml, 2,196 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y bicarbonato sódico (10 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con agua, y secaron para dar (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,4,5-trimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,048 g, 50,5 %).

10 [Etapa 3] Compuesto 11662

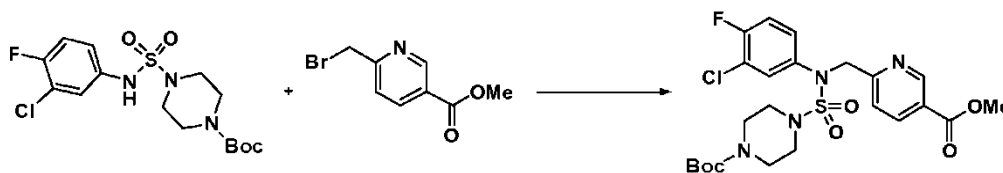


Una solución de (3S,5R)-N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-3,4,5-trimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,048 g, 0,111 mmol), trietilamina (0,077 ml, 0,555 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,041 ml, 0,333 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 70 %) para dar (3S,5R)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-3,4,5-trimetil-N-(piridin-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,019 g, 34,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,51-8,50 (m, 1 H), 8,06 - 8,03 (m, 2 H), 7,66 - 7,63 (m, 1 H), 7,44 - 7,42 (m, 2 H), 7,30 - 7,26 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,2 H), 4,93 (s, 2 H), 3,56 - 3,53 (m, 2 H), 2,85 (s a, 2 H), 2,46 - 2,32 (m, 5 H), 1,29 - 1,23 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 493,1(M⁺+1).

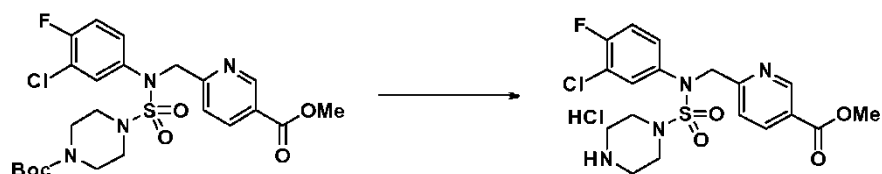
Ejemplo 54: Compuesto 11670, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



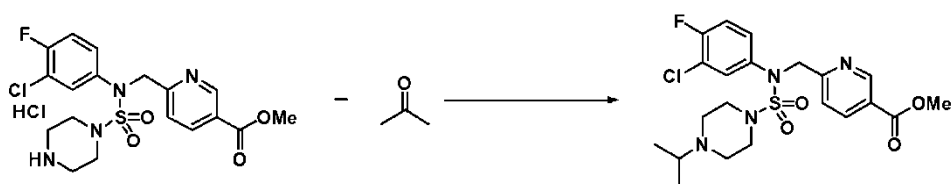
Una solución de 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,800 g, 4,570 mmol) e hidruro sódico (60,00 %, 0,548 g, 13,710 mmol) en N,N-dimetilformida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y mezcló con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (1,262 g, 5,484 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h adicionales y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (1,140 g, 45,9 %).

[Etapa 2] Clorhidrato de 6-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



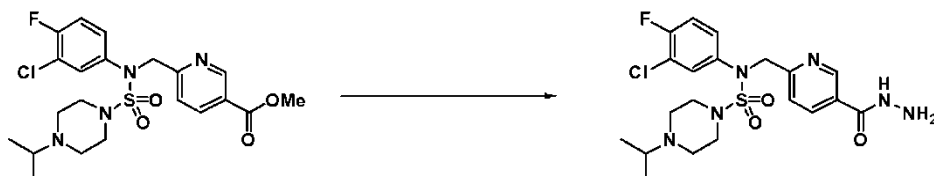
Una solución de 4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(metoxycarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,140 g, 2,099 mmol) en diclorometano (80 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 2,099 ml, 8,398 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (clorhidrato de 6-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo, 0,980 g, 97,4 %, sólido rojo).

10 **[Etapa 3]** 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



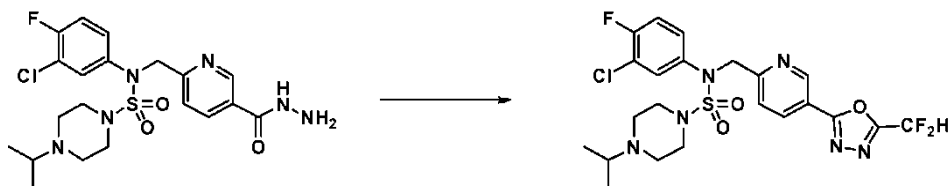
Una solución de clorhidrato de 6-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,150 g, 0,313 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,133 g, 0,626 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con propan-2-ona (0,034 ml, 0,469 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,112 g, 73,8 %).

[Etapa 4] N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida



6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,153 g, 0,315 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,460 ml, 9,465 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (8 ml)/agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida, 0,147 g, 96,1 %, sólido blanco).

35 **[Etapa 5]** Compuesto 11670



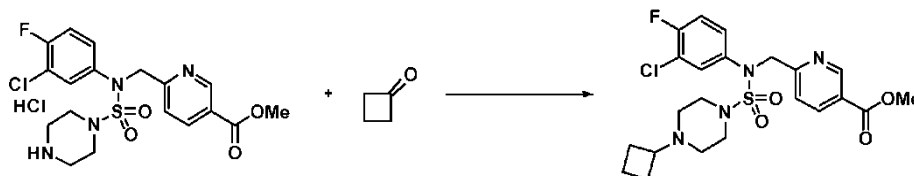
Una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida (0,147 g, 0,303 mmol) y trietilamina (0,084 ml, 0,606 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,113 ml, 0,909 mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se

5 cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 30 %) para dar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-isopropilpiperazina-1-sulfonamida como aceite incoloro (0,085 g, 51,5 %).

5 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (s, 1 H), 8,37 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,62~7,60 (m, 1 H), 7,55~7,52 (m, 1 H), 7,35~7,31 (m, 1 H), 7,11~7,06 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,25 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,25 H), 5,01 (s, 2 H), 3,43~3,24 (m, 4 H), 2,67~2,47 (m, 4 H), 1,62~1,59 (m, 2 H), 1,10~0,97 (m, 5 H); **LRMS** (ES) m/z 545,2 (M⁺+1).

10 **Ejemplo 55: Compuesto 11671**, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida

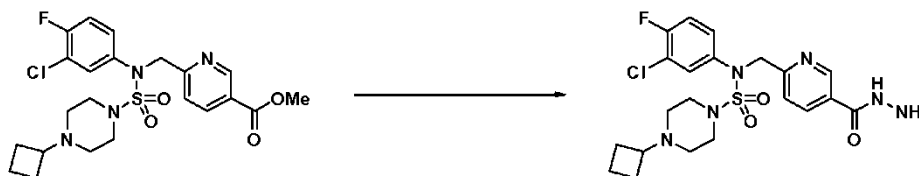
10 **[Etapa 1]** 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



15 Una solución de clorhidrato de 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,150 g, 0,313 mmol) y ciclobutanona (0,035 ml, 0,469 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,133 g, 0,626 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %)

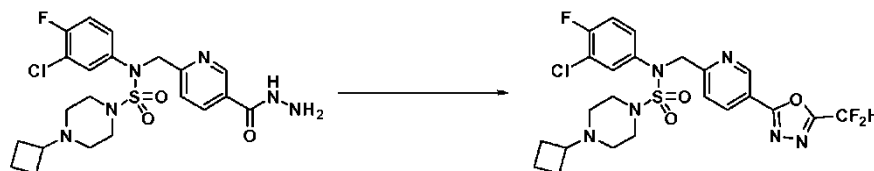
20 para dar 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,093 g, 59,8 %).

25 **[Etapa 2]** N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida



30 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,100 g, 0,201 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,293 ml, 6,036 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (8 ml)/agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida, 0,098 g, 98,0 %, sólido blanco).

35 **[Etapa 3]** Compuesto 11671



40 Una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida (0,100 g, 0,201 mmol) y trietilamina (0,056 ml, 0,402 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,075 ml, 0,604 mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %)

45 para dar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,038 g, 33,9 %).

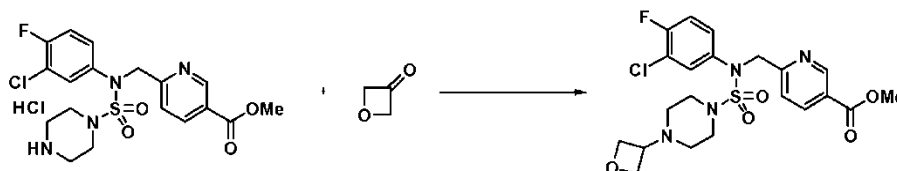
50 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (s, 1 H), 8,37 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,60~7,58 (m, 1 H), 7,54~7,52 (m, 1 H), 7,35~7,31 (m, 1 H), 7,26~7,07 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,25 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,25 H), 5,00 (s, 2 H), 3,50~3,15 (m,

4 H), 2,78~2,75 (m, 1 H), 2,53~2,04 (m, 6 H), 1,93~1,59 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 557,3 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 56: Compuesto 11672, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida

5

[Etapas 1] 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

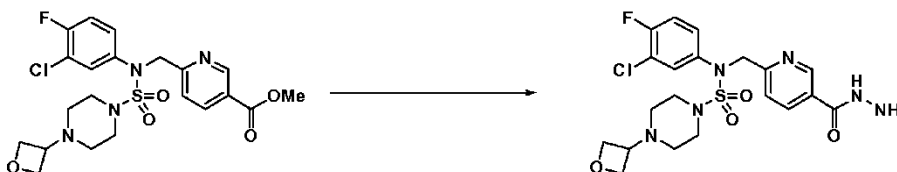


10 Una solución de clorhidrato de 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,150 g, 0,313 mmol) y oxetan-3-ona (0,030 ml, 0,469 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,133 g, 0,626 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %)

15 °%) para dar 6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,154 g, 98,6 %).

[Etapas 2] N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida

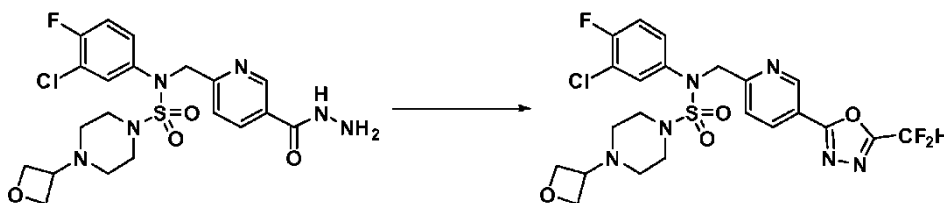
20



6-(((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,154 g, 0,309 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,450 ml, 9,259 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (8 ml)/agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida, 0,053 g, 34,4 %, sólido blanco).

30

[Etapas 3] Compuesto 11672



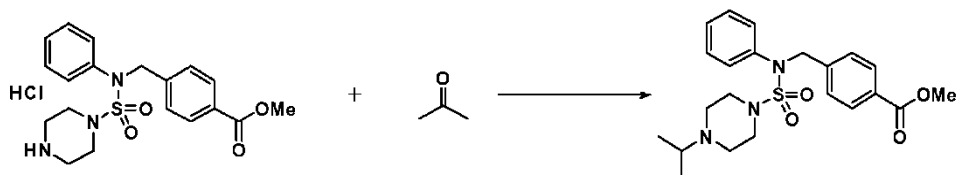
35 Una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,053 g, 0,106 mmol) y trietilamina (0,030 ml, 0,212 mmol) en tetrahydrofurano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,040 ml, 0,319 mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %)

40 para dar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,032 g, 53,9 %).

RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23~9,22 (m, 1 H), 8,36 (dd, 1 H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,61~7,59 (m, 1 H), 7,54~7,52 (m, 1 H), 7,34~7,30 (m, 1 H), 7,13~7,06 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,25 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,25 H), 5,01 (s, 2 H), 4,65~4,62 (m, 2 H), 4,56~4,53 (m, 2 H), 3,50~3,42 (m, 1 H), 3,40~3,20 (m, 4 H), 2,40~2,20 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 559,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 57: Compuesto 11673, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-4-isopropil-N-fenilpiperazina-1-

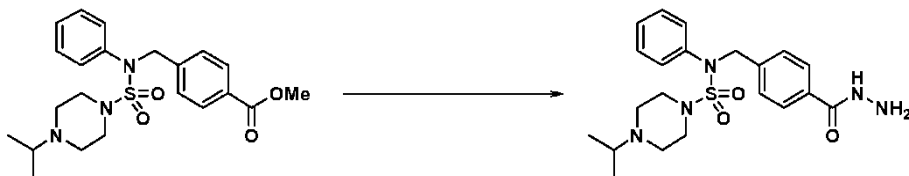
sulfonamida

[Etapa 1] 4-(((4-isopropil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo

5

Una solución de clorhidrato de 4-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,150 g, 0,352 mmol) y propan-2-ona (0,039 ml, 0,528 mmol) en diclorometano (10 ml) se mezcló a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,149 g, 0,704 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 4-(((4-isopropil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (0,142 g, 93,4 %).

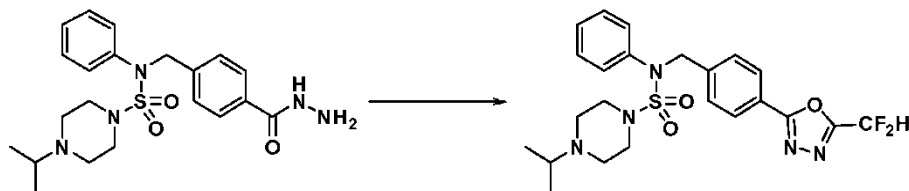
10

[Etapa 2] N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-isopropil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

20

4-(((4-isopropil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,149 g, 0,345 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,503 ml, 10,358 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (8 ml)/agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-isopropil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida, 0,135 g, 90,6 %, sólido blanco).

25

[Etapa 3] Compuesto 11673

30

Una solución de N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-4-isopropil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,135 g, 0,313 mmol) y trietilamina (0,087 ml, 0,626 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,117 ml, 0,938 mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-4-isopropil-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,108 g, 70,2 %).

35

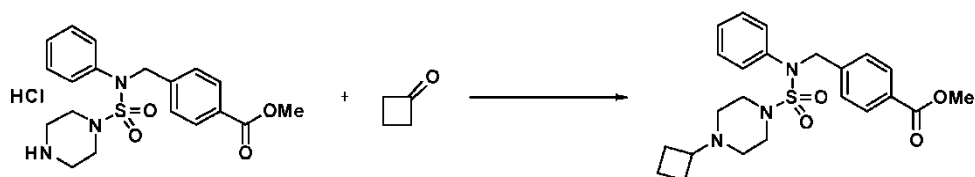
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01~7,99 (m, 2 H), 7,42~7,40 (m, 2 H), 7,30~7,22 (m, 5 H), 7,02 (s, 0,25 H), 6,89 (s, 0,5 H), 6,76 (s, 0,25 H), 4,89 (s, 2 H), 3,50~3,10 (m, 4 H), 3,00~2,20 (m, 5 H), 1,80~1,40 (m, 1 H), 1,20~0,82 (m, 5 H); **LRMS** (ES) m/z 492,3 ($\text{M}^+ + 1$).

40

Ejemplo 58: Compuesto 11674, 4-ciclobutil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida

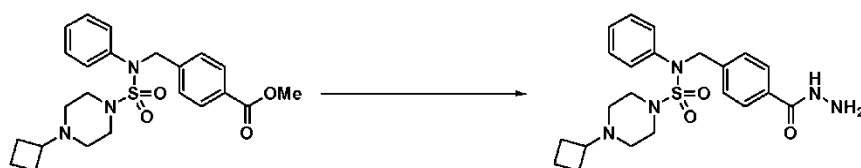
45

[Etapa 1] 4-(((4-ciclobutil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo



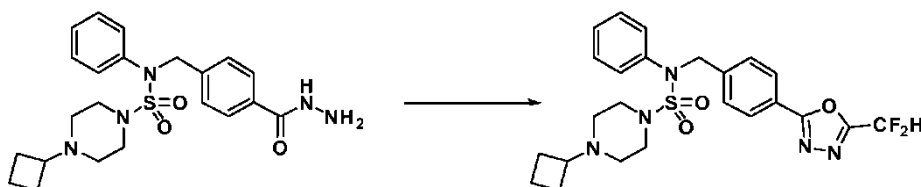
Una solución de clorhidrato de 4-((N-fenilpiperazina-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,150 g, 0,352 mmol) y ciclobutanona (0,039 ml, 0,528 mmol) en diclorometano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro sódico (0,149 g, 0,704 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 4-(((4-ciclobutil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (0,154 g, 98,6 %).

[Etapa 2] 4-ciclobutil-N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida



4-(((4-ciclobutil-N-fenilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)benzoato de metilo (0,154 g, 0,347 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,506 ml, 10,416 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (8 ml)/agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (4-ciclobutil-N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida, 0,140 g, 90,9 %, sólido blanco).

[Etapa 3] Compuesto 11674

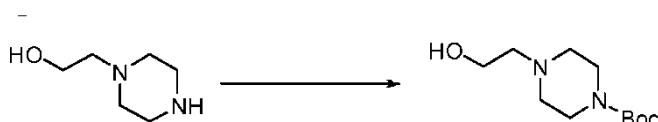


Una solución de 4-ciclobutil-N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida (0,140 g, 0,316 mmol) y trietilamina (0,088 ml, 0,631 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,118 ml, 0,947 mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 4-ciclobutil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,085 g, 53,5 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01~7,99 (m, 2 H), 7,41~7,39 (m, 2 H), 7,32~7,23 (m, 5 H), 7,02 (s, 0,25 H), 6,89 (s, 0,5 H), 6,76 (s, 0,25 H), 4,88 (s, 2 H), 3,71~3,08 (m, 4 H), 2,40~2,20 (m, 3 H), 2,20~2,00 (m, 3 H), 2,00~1,40 (m, 5 H); **LRMS** (ES) m/z 503,9 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 59: Compuesto 11702, 2-(((4-(((N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

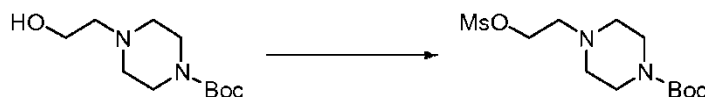
[Etapa 1] 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol (0,943 ml, 7,681 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,760 g,

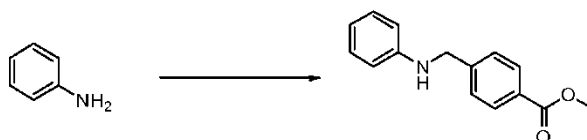
8,065 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 24 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como aceite incoloro (1,750 g, 98,9 %).

[Etapa 2] 4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



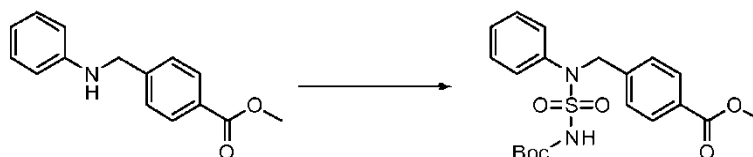
Una solución de 4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,750 g, 7,598 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,706 ml, 9,118 mmol) y trietilamina (1,589 ml, 11,398 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 24 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (1,850 g, 78,9 %).

[Etapa 3] 4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo



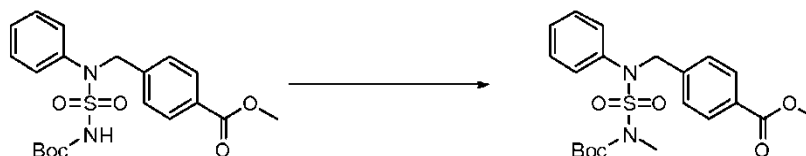
Una solución de anilina (4,902 ml, 53,688 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (13,528 g, 59,057 mmol), yoduro potásico (4,456 g, 26,844 mmol) y carbonato potásico (11,130 g, 80,533 mmol) en *N,N*-dimetilformida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 80 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 25 %) para dar 4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo como líquido amarillo (7,800 g, 60,2 %).

[Etapa 4] 4-(((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo



Una solución de isocianato de clorosulfonilo (0,704 g, 4,973 mmol) y *tert*-butanol (0,456 ml, 4,766 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h, y mezcló con 4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo (1,000 g, 4,144 mmol) y trietilamina (0,866 ml, 6,217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar 4-(((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (1,190 g, 68,3 %).

[Etapa 5] 4-(((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilsulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo

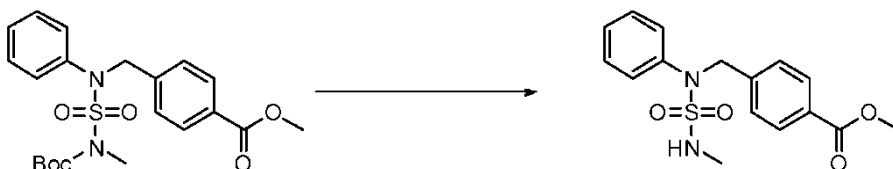


A una solución de 4-(((*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo (1,400 g, 3,330 mmol) en *N,N*-dimetilformida (5 ml) se añadió lentamente hidruro sódico (60,00 %, 0,200 g, 4,994 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se trató con yodometano (0,311 ml, 4,994 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de

extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar 4-(((N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilsulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (1,095 g, 75,7 %).

5

[Etap 6] 4-(((N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilsulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo



10 Una solución de 4-(((N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilsulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo (1,095 g, 2,520 mmol) y ácido clorhídrico (solución 4,00 M 1,4-dioxano, 6,300 ml, 25,201 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con éter dietílico (20 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 4-(((N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilsulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo como sólido blanco (0,711 g, 84,4 %).

15

[Etap 7] 4-(2-((N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)(metil)amino)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

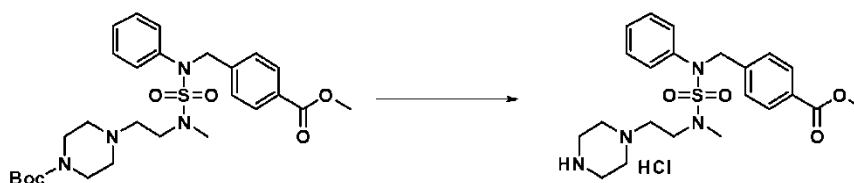


20 Una solución de 4-(((N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilsulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,711 g, 2,126 mmol), 4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,787 g, 2,552 mmol) e hidruro sódico (60,00 %, 0,102 g, 2,552 mmol) en N,N-dimetilformida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar 4-(2-((N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)(metil)amino)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como líquido incoloro (0,732 g, 62,9 %).

25

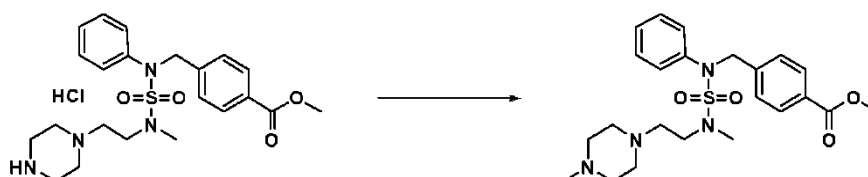
[Etap 8] Clorhidrato de 4-(((N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-N-(2-(piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo

30



35 Una solución de 4-(2-((N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)(metil)amino)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,732 g, 1,338 mmol) y ácido clorhídrico (solución 4,00 M 1,4-dioxano, 3,345 ml, 13,381 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar clorhidrato de 4-(((N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-N-(2-(piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo como sólido marfil (0,480 g, 74,3 %).

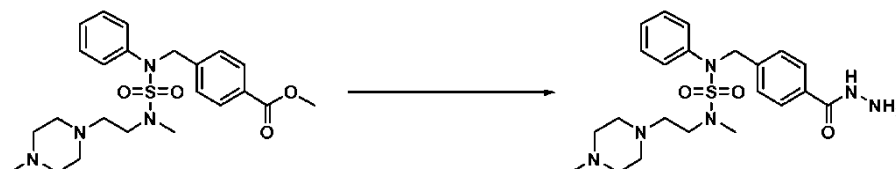
40 **[Etap 9]** 4-(((N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo



Una solución de clorhidrato de 4-(((N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-N-(2-(piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo

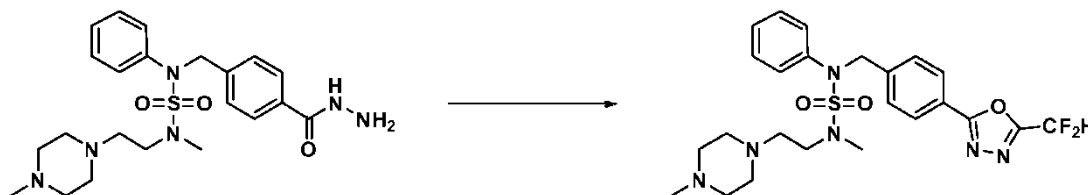
(0,080 g, 0,166 mmol) y paraformaldehído (0,010 g, 0,331 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,070 g, 0,331 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 4-(((N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo como aceite incoloro (0,054 g, 70,8 %).

[Etapa 10] 4-(((N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida



Una solución de 4-(((N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,054 g, 0,117 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,057 ml, 1,172 mmol) en etanol (3 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico (5 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 4-(((N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida como sólido blanco (0,025 g, 46,3 %).

[Etapa 11] Compuesto 11702

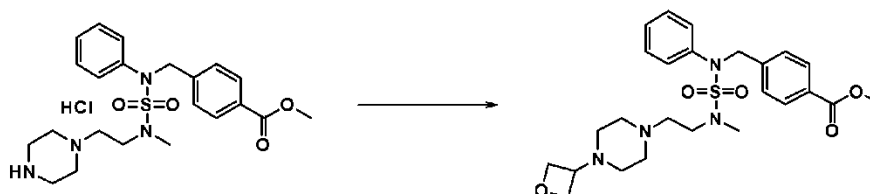


Una solución de 4-(((N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida (0,025 g, 0,054 mmol), anhídrido 2,2-difluoroacético (0,067 ml, 0,543 mmol) y trietilamina (0,038 ml, 0,271 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La mezcla bifásica se pasó a través de una frita de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y la capa orgánica recogida se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 2-(((N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol como aceite incoloro (0,023 g, 81,4 %).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,54~7,25 (m, 6H), 7,22 (t, 1H, $J = 51,5$ Hz), 5,00 (s, 2H), 3,23 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,88 (s, 3H), 2,47~2,43 (m, 10H), 2,27 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 521,4 ($M^+ + 1$)

Ejemplo 60: Compuesto 11704, 2-(((N-metil-N-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

[Etapa 1] 4-(((N-metil-N-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo

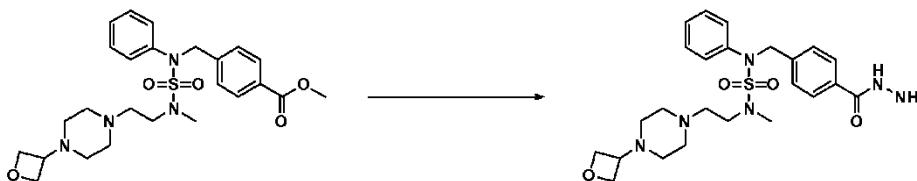


Una solución de clorhidrato de 4-(((N-metil-N-(2-(piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,080 g, 0,166 mmol) y oxetan-3-ona (0,024 g, 0,331 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,070 g, 0,331 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 4-(((N-metil-N-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo como aceite incoloro (0,054 g, 70,8 %).

il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo como líquido incoloro (0,075 g, 90,6 %).

[Etapa 2] 4-(((N-metil-N-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida

5

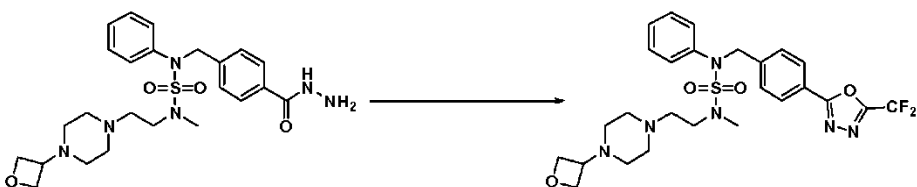


Una solución de 4-(((N-metil-N-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)etil)sulfamoil) (fenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,075 g, 0,150 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,073 ml, 1,500 mmol) en etanol (3 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (4-(((N-metil-N-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida, 0,071 g, 94,2 %, líquido incoloro).

10

[Etapa 3] Compuesto 11704

15



Una solución de 4-(((N-metil-N-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida (0,071 g, 0,141 mmol), anhídrido 2,2-difluoroacético (0,176 ml, 1,413 mmol) y trietilamina (0,098 ml, 0,706 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La mezcla bifásica se pasó a través de una frita de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y la capa orgánica recogida se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 2-(((N-metil-N-(2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol como líquido amarillo (0,031 g, 39,0 %).

20

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (dt, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,53 (dt, 1H, J = 2,5, 1,8 Hz), 7,41~7,32 (m, 4H), 7,29~7,25 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 4,99 (s, 2H), 4,67 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,57 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,50~3,44 (m, 1H), 3,23 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,87 (s, 3H), 2,52~2,45 (m, 4H), 2,47 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,36~2,33 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 563,4 (M⁺+1)

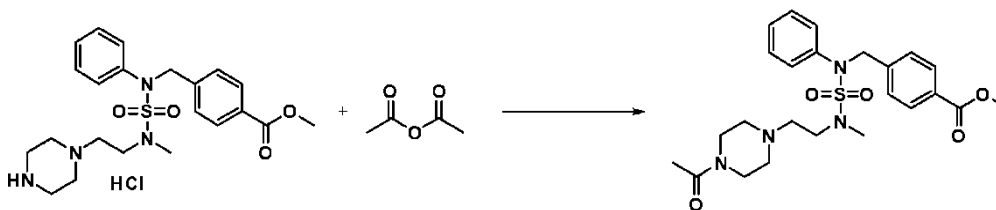
25

Ejemplo 61: Compuesto 11713, 2-(((N-metil-N-(2-(4-(acetilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

30

[Etapa 1] 4-(((N-(2-(4-(acetilpiperazin-1-il)etil)-N-metilsulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo

35

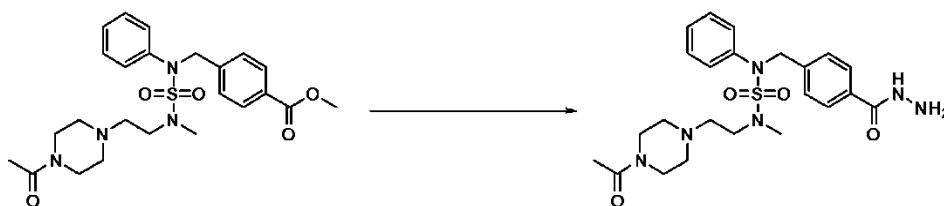


Una solución de clorhidrato de 4-(((N-(2-(4-(acetilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,040 g, 0,083 mmol), trietilamina (0,023 ml, 0,166 mmol) y anhídrido acético (0,017 g, 0,166 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La mezcla bifásica se pasó a través de una frita de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y la capa orgánica recogida se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar 4-(((N-metil-N-(2-(4-(acetilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo como líquido incoloro (0,039 g, 96,4 %).

40

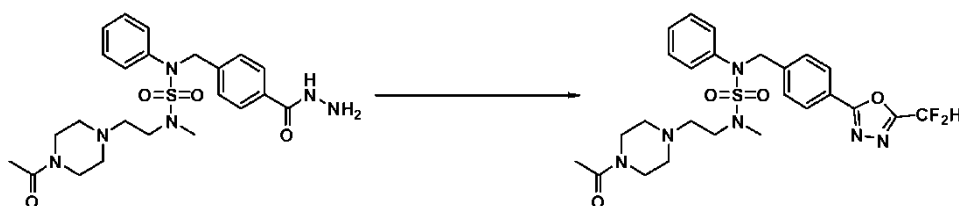
[Etapa 2] 4-(((N-metil-N-(2-(4-(acetilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida

45



Una solución de 4-(((N-metil-N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,039 g, 0,080 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,039 ml, 0,798 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h y
 5 enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, lavaron con hexano, y secaron para dar 4-(((N-metil-N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida como aceite amarillo (0,037 g, 95,1 %).

10 [Etap 3] Compuesto 11713

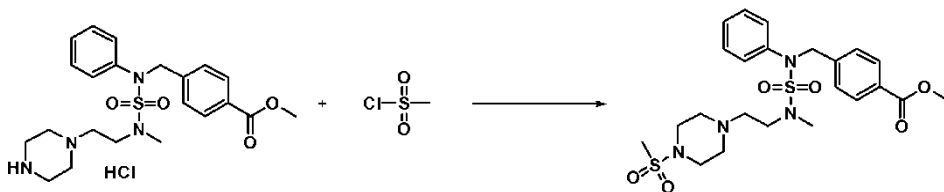


Una solución de 4-(((N-metil-N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida (0,037 g, 0,076 mmol), anhídrido 2,2-difluoroacético (0,019 ml, 0,152 mmol) y trietilamina (0,021 ml, 0,152 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a 80 °C durante 0,5 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La mezcla bifásica se pasó a través de una frita de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y la capa orgánica recogida se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar
 15 2-(((4-(((N-metil-N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol como líquido amarillo (0,009 g, 21,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,42~7,26 (m, 5H), 7,22 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,01 (s, 2H), 3,55 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,51 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,89 (s, 3H), 2,52~2,49 (m, 4H), 2,44 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,09 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 549,4 (M⁺+1)

Ejemplo 62: Compuesto 11714, 2-(((4-(((N-metil-N-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

[Etap 1] 4-(((N-metil-N-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo



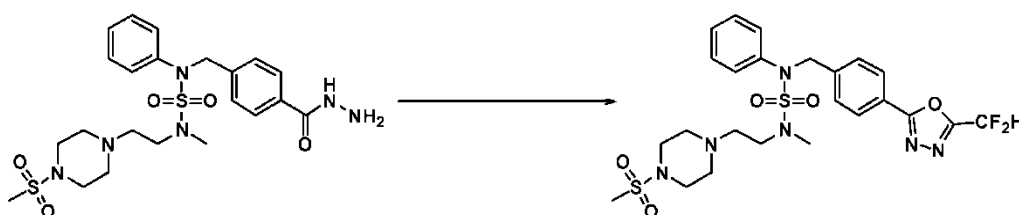
Una solución de clorhidrato de 4-(((N-metil-N-(2-(piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,040 g, 0,083 mmol), trietilamina (0,023 ml, 0,166 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,013 ml, 0,166 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La mezcla bifásica se pasó a través de una frita de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y la capa orgánica recogida se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar
 35 4-(((N-metil-N-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo como sólido amarillo (0,043 g, 99,0 %).

[Etap 2] 4-(((N-metil-N-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida



Una solución de 4-(((N-metil-N-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,043 g, 0,082 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,040 ml, 0,820 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 4-(((N-metil-N-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)benzohidrazida como líquido incoloro (0,039 g, 90,7 %).

10 [Etapa 3] Compuesto 11714

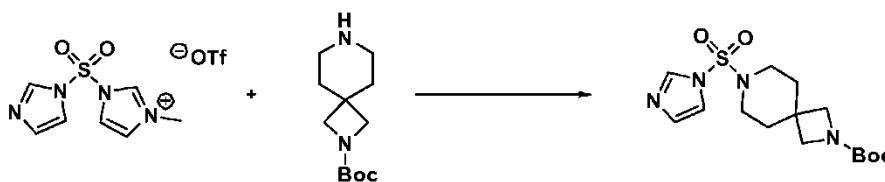


Una solución de 4-(((N-metil-N-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)sulfamoil) (fenil)amino)metil)benzohidrazida (0,039 g, 0,074 mmol), anhídrido 2,2-difluoroacético (0,018 ml, 0,149 mmol) y trietilamina (0,021 ml, 0,149 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a 80 °C durante 0,5 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. La mezcla bifásica se pasó a través de una frita de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, y la capa orgánica recogida se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar 2-(((4-(((N-metil-N-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)sulfamoil)(fenil)amino)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol) como aceite amarillo (0,011 g, 25,3 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,42~7,26 (m, 5H), 7,22 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,00 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,19~3,17 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,56~2,54 (m, 4H), 2,50 (t, 2H, J = 6,6 Hz); **LRMS** (ES) m/z 585,3 (M⁺+1)

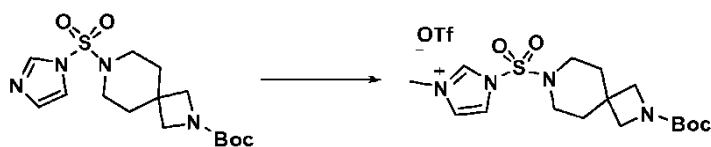
Ejemplo 63: Compuesto 11787, clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-sulfonamida

[Etapa 1] 7-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo



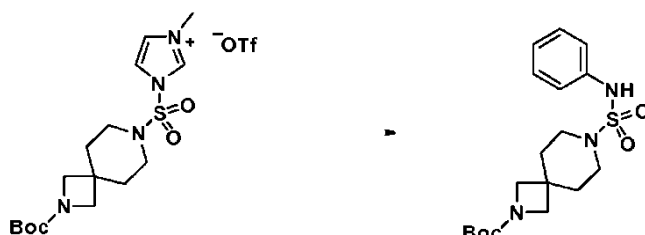
Una solución de trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (2,000 g, 5,520 mmol) y 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,187 g, 5,244 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 7-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (0,830 g, 42,2 %).

[Etapa 2] Trifluorometanosulfonato de 1-((2-(*tert*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo



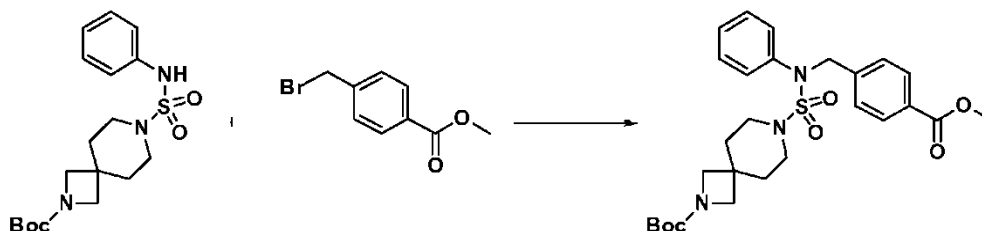
Una solución de 7-((1H-imidazol-1-yl)sulfonyl)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,900 g, 2,525 mmol) y trifluorometanosulfonato de metilo (0,305 ml, 2,777 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Los precipitados se recogieron por filtración, lavaron con diclorometano, y secaron para dar trifluorometanosulfonato de 1-((2-(*terc*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io como sólido blanco (1,282 g, 97,5 %).

[Etapa 3] 7-(N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo



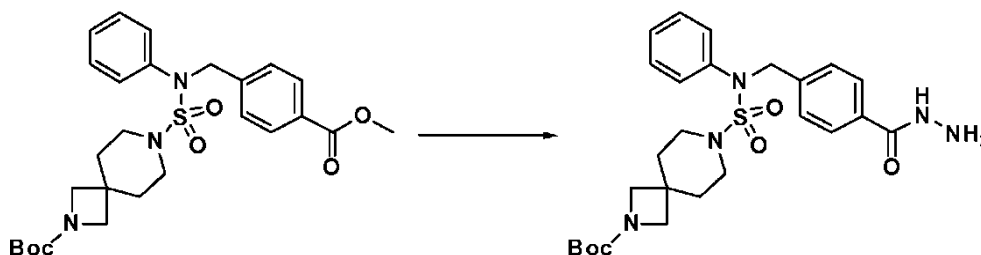
Una solución de trifluorometanosulfonato de 1-((2-(*terc*-butoxicarbonil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io (1,282 g, 2,463 mmol) y anilina (0,270 ml, 2,955 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) para dar 7-(N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo como líquido incoloro (0,192 g, 20,4 %).

[Etapa 4] 7-(N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 7-(N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,192 g, 0,503 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,138 g, 0,604 mmol) e hidruro sódico (60,00 %, 0,030 g, 0,755 mmol) en N,N-dimetilformida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar 7-(N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo como sólido blanco (0,151 g, 56,5 %).

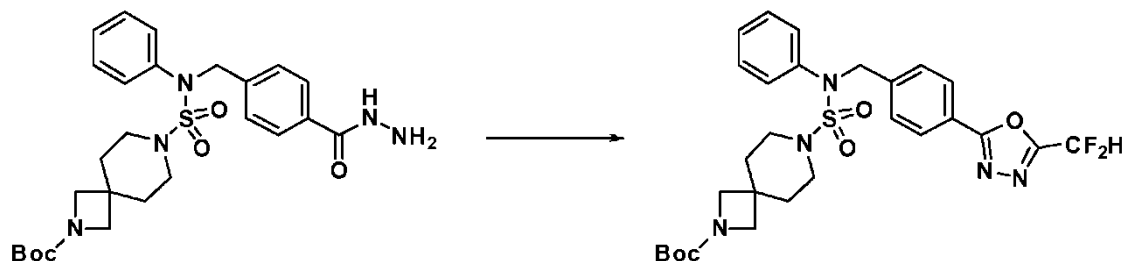
[Etapa 5] 7-(N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 7-(N-(4-(metoxicarbonil)bencil)-N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-

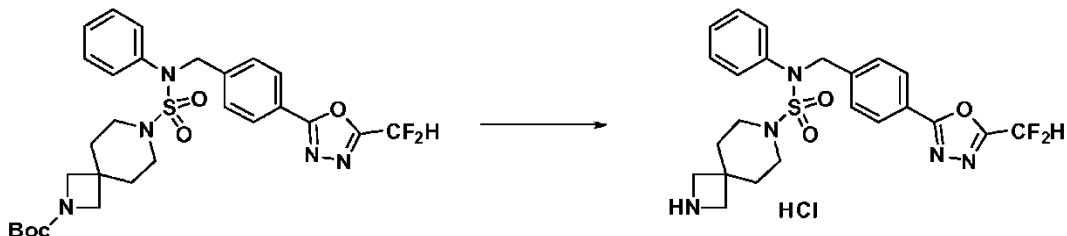
butilo (0,075 g, 0,142 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,069 ml, 1,416 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 7-(N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo como sólido blanco (0,073 g, 97,3 %).

[Etapa 6] 7-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 7-(N-(4-(hidrazinacarbonil)encil)-N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,073 g, 0,138 mmol), anhídrido 2,2-difluoroacético (0,051 ml, 0,413 mmol) y trietilamina (0,058 ml, 0,413 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a 80 °C durante 0,5 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) para dar 7-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo como sólido blanco (0,081 g, 99,7 %).

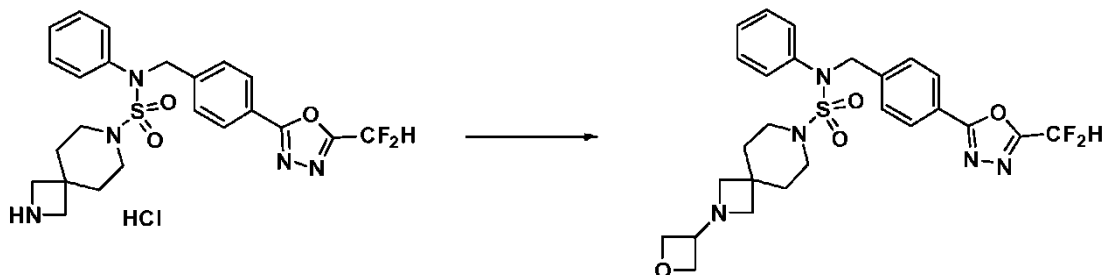
[Etapa 7] Compuesto 11787



Una solución de 7-(N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenilsulfamoil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,081 g, 0,137 mmol) y ácido clorhídrico (solución 4,00 M, 0,343 ml, 1,374 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con éter dietílico (10 ml), y se agitó. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-sulfonamida como sólido amarillo (0,067 g, 92,9 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,41~7,24 (m, 5H), 7,21 (t, 1H, *J* = 51,6 Hz), 4,98 (s, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,24~3,22 (m, 4H), 1,89~1,86 (m, 4H); **LRMS** (ES) *m/z* 490,3 (*M*⁺+1)

Ejemplo 64: Compuesto 11788, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-2-(oxetan-3-il)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-sulfonamida

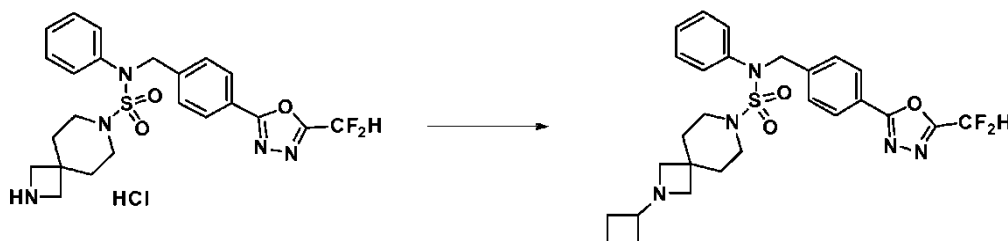


Una solución de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-sulfonamida (0,030 g, 0,057 mmol) y oxetan-3-ona (0,008 g, 0,114 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,024 g, 0,114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-2-(oxetan-3-il)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-sulfonamida como sólido blanco (0,021 g, 67,5 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,41~7,39 (m, 2H), 7,35~7,31 (m, 2H), 7,27~7,23 (m, 1H), 7,21 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,99 (s, 2H), 4,74 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,48 (dd, 1H, J = 6,8, 5,0 Hz), 3,20~3,16 (m, 8H), 1,79~1,76 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 546,3 (M⁺+1)

Ejemplo 65: Compuesto 11789, 2-ciclobutil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-sulfonamida

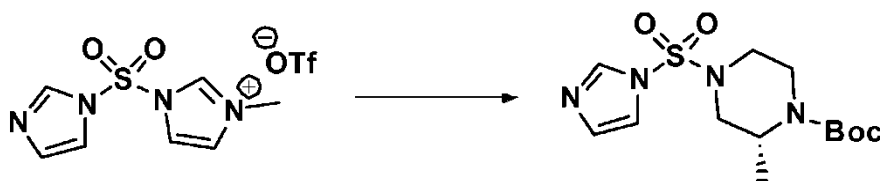


Una solución de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-sulfonamida (0,030 g, 0,057 mmol) y ciclobutanona (0,008 g, 0,114 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,024 g, 0,114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) para dar 2-ciclobutil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-N-fenil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-sulfonamida como líquido incoloro (0,023 g, 74,2 %).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,40~7,37 (m, 2H), 7,35~7,31 (m, 2H), 7,28~7,24 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 3,61 (s, 4H), 3,22~3,19 (m, 4H), 2,24~2,16 (m, 2H), 2,10~2,01 (m, 2H), 1,91~1,83 (m, 2H), 1,82~1,79 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 544,3 (M⁺+1)

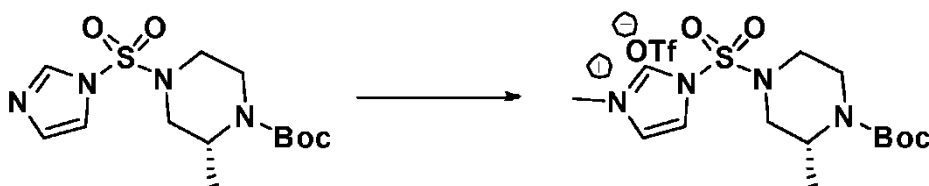
Ejemplo 66: Compuesto 11823, (R)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(metilil)piperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] (R)-4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



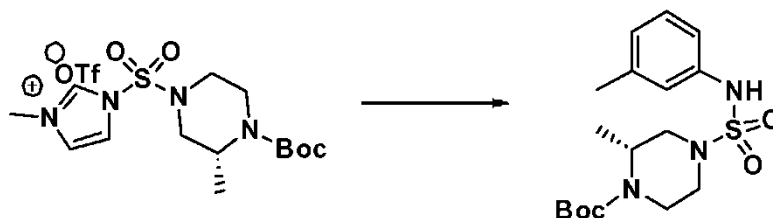
Una solución de trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (9,600 g, 26,497 mmol) y (R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,838 g, 29,147 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 40 %) para dar (R)-4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (4,600 g, 52,5 %).

[Etapa 2] Trifluorometanosulfonato de (R)-1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io



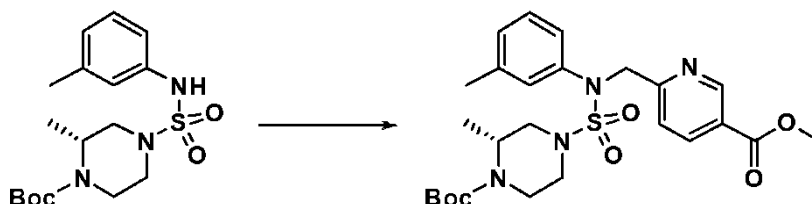
Una solución de (R)-4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,600 g, 13,923 mmol) y trifluorometanosulfonato de metilo (1,527 ml, 13,923 mmol) en diclorometano (150 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (trifluorometanosulfonato de (R)-1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io, 6,700 g, 97,3 %, sólido blanco).

[Etapa 3] (R)-2-metil-4-(N-(*m*-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



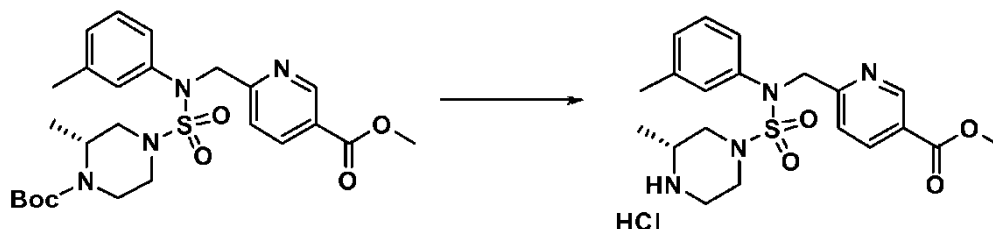
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (R)-1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (3,350 g, 6,775 mmol) y clorhidrato de *m*-toluidina (1,070 g, 7,452 mmol) en acetonitrilo (100 ml), preparada a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar (R)-2-metil-4-(N-(*m*-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (1,100 g, 43,9 %).

[Etapa 4] (R)-4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-(*m*-tolil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



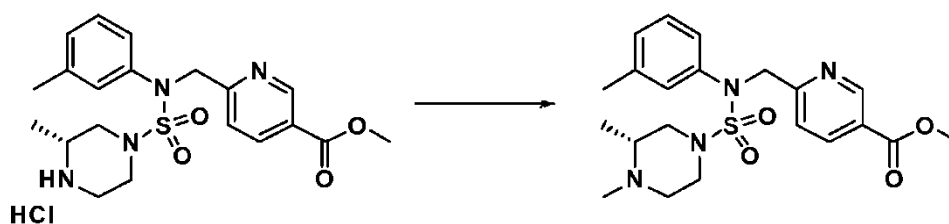
Una solución de (R)-2-metil-4-(N-(*m*-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,100 g, 4,082 mmol) y carbonato potásico (0,846 g, 6,123 mmol) en *N,N*-dimetilformida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (1,033 g, 4,490 mmol) y yoduro potásico (0,339 g, 2,041 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 60 %) para dar *tert*-butil (R)-4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-(*m*-tolil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato como sólido amarillo (1,180 g, 55,7 %).

[Etapa 5] Clorhidrato de (R)-6-(((3-metil-N-(*m*-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



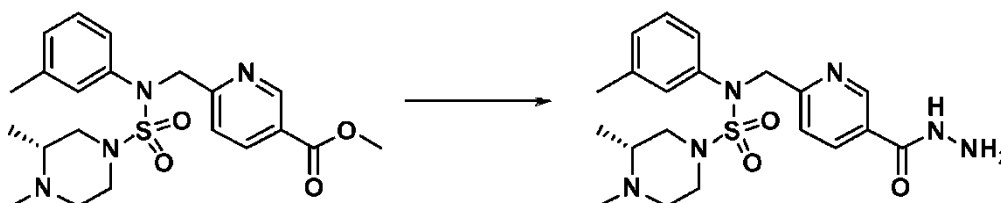
Una solución de (R)-4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-(*m*-tolil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,100 g, 2,121 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 1,060 ml, 4,242 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (clorhidrato de (R)-6-(((3-metil-N-(*m*-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo, 0,850 g, 88,1 %, sólido amarillo).

[Etapa 6] (R)-6-(((3,4-dimetil-N-(*m*-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



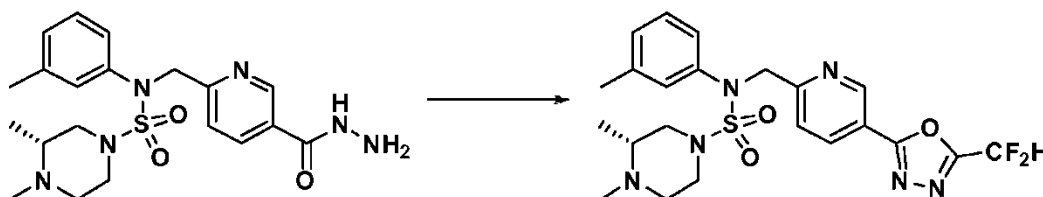
Una solución de clorhidrato de (R)-6-(((3-metil-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,300 g, 0,659 mmol), para-formaldehído (0,040 g, 1,319 mmol), ácido acético (0,045 ml, 0,791 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,279 g, 1,319 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (R)-6-(((3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,120 g, 42,1 %).

[Etapa 7] (R)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida



Una solución de (R)-6-(((3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,120 g, 0,253 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,123 ml, 2,529 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional ((R)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida, 0,100 g, 83,3 %, sólido blanco).

[Etapa 8] Compuesto 11823

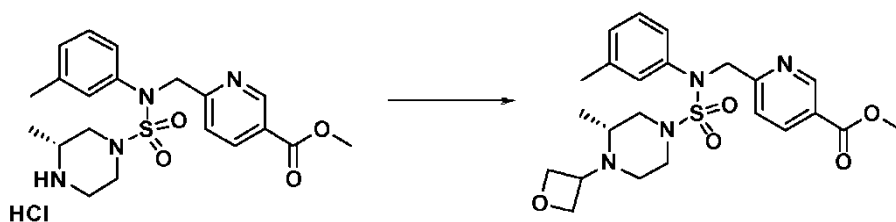


Una solución de (R)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida (0,100 g, 0,231 mmol), trietilamina (0,161 ml, 1,156 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,086 ml, 0,694 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (R)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida como sólido amarillo (0,082 g, 72,0 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 8,36 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,73 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,26 - 7,21 (m, 3 H), 7,19 - 7,17 (m, 1,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,58 - 3,48 (m, 2 H), 3,00 - 2,93 (m, 1 H), 2,75 - 2,71 (m, 1 H), 2,62 - 2,57 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,25 - 2,20 (m, 1 H), 2,19 - 2,09 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H, J = 6,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 493,3 (M⁺+1).

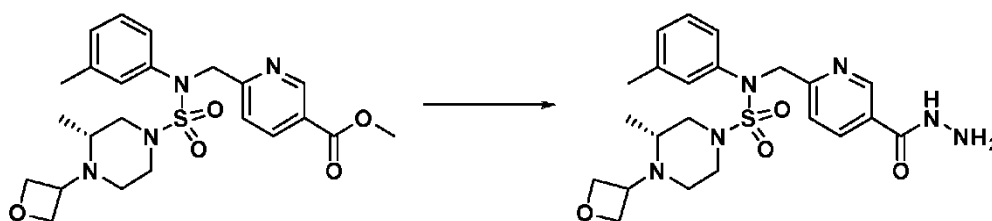
Ejemplo 67: Compuesto 11824, (R)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] (R)-6-(((3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



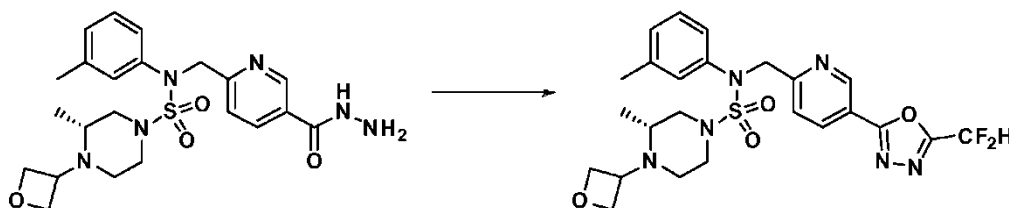
Una solución de clorhidrato de (R)-6-(((3-metil-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,300 g, 0,659 mmol), oxetan-3-ona (0,095 g, 1,319 mmol), ácido acético (0,045 ml, 0,791 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,279 g, 1,319 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (R)-6-(((3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,150 g, 47,9 %).

[Etapa 2] (R)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida



Una solución de (R)-6-(((3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,150 g, 0,316 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,154 ml, 3,161 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional ((R)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida, 0,100 g, 66,7 %, sólido blanco).

[Etapa 3] Compuesto 11824

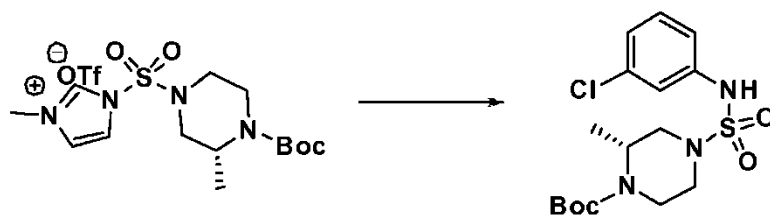


Una solución de (R)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida (0,100 g, 0,211 mmol), trietilamina (0,147 ml, 1,054 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,079 ml, 0,632 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar (R)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida como aceite amarillo (0,073 g, 64,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 - 9,21 (m, 1 H), 8,37 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,72 (d, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,28 - 7,26 (m, 1 H), 7,22 - 7,21 (m, 2 H), 7,08 - 7,06 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,3 H), 5,11 (s, 2 H), 4,63 - 4,55 (m, 4 H), 3,75 - 3,71 (m, 1 H), 3,42 - 3,33 (m, 2 H), 3,15 - 3,13 (m, 1 H), 2,87 - 2,82 (m, 1 H), 2,61 - 2,57 (m, 1 H), 2,41 - 2,35 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,16 - 2,10 (m, 1 H), 0,88 (d, 3 H, J = 6,5 Hz); **LRMS** (ES) m/z 535,1 (M⁺+1).

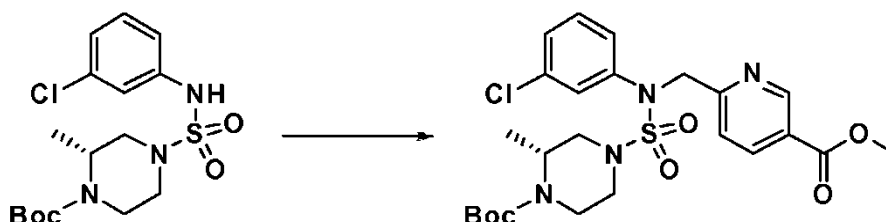
Ejemplo 68: Compuesto 11825, (R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] (R)-4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



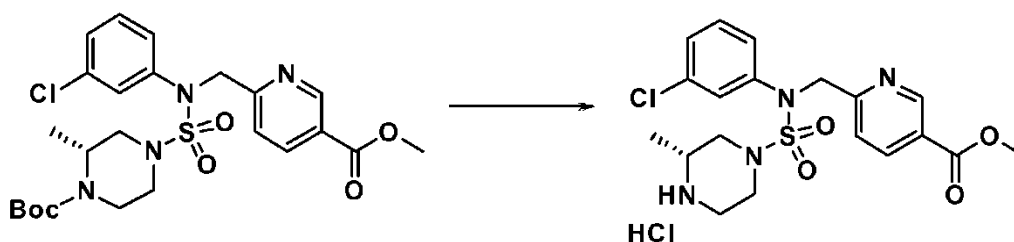
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (R)-1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (3,700 g, 7,482 mmol) y 3-cloroanilina (1,050 g, 8,231 mmol) en acetonitrilo (100 ml), preparada a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar (R)-4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (0,610 g, 20,9 %).

[Etapa 2] (R)-4-(N-(3-clorofenil)-N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



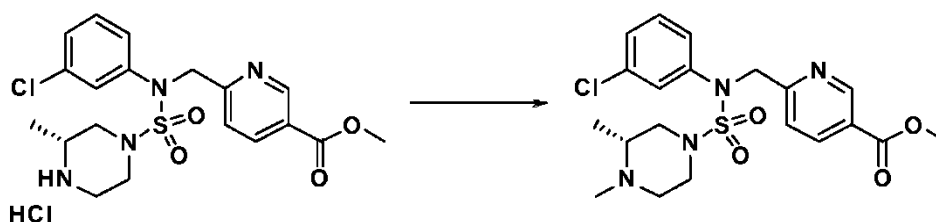
Una solución de (R)-4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,610 g, 1,565 mmol) y carbonato potásico (0,324 g, 2,347 mmol) en N,N-dimetilformida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,396 g, 1,721 mmol) y yoduro potásico (0,130 g, 0,782 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 40 %) para dar (R)-4-(N-(3-clorofenil)-N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (0,660 g, 78,3 %).

[Etapa 3] Clorhidrato de (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



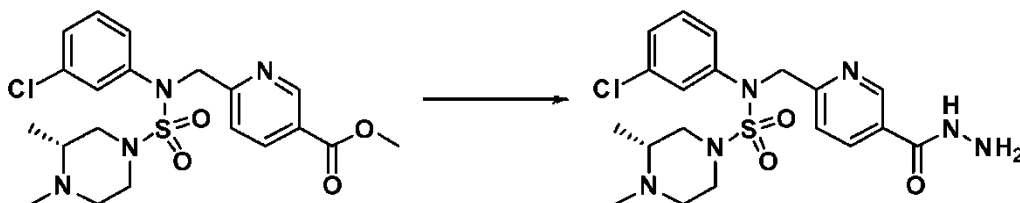
Una solución de (R)-4-(N-(3-clorofenil)-N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,660 g, 1,224 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 0,612 ml, 2,449 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (clorhidrato de (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo, 0,450 g, 77,3 %, sólido amarillo).

[Etapa 4] (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3,4-dimetilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



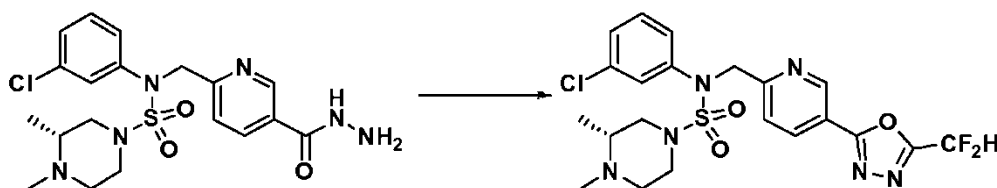
Una solución de clorhidrato de (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,210 g, 0,442 mmol), para-formaldehído (0,027 g, 0,883 mmol), ácido acético (0,030 ml, 0,530 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,187 g, 0,883 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3,4-dimetilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,115 g, 57,5 %).

[Etapa 5] (R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida



Una solución de (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3,4-dimetilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,115 g, 0,254 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,123 ml, 2,539 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional ((R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida, 0,090 g, 78,3 %, sólido blanco).

[Etapa 6] Compuesto 11825

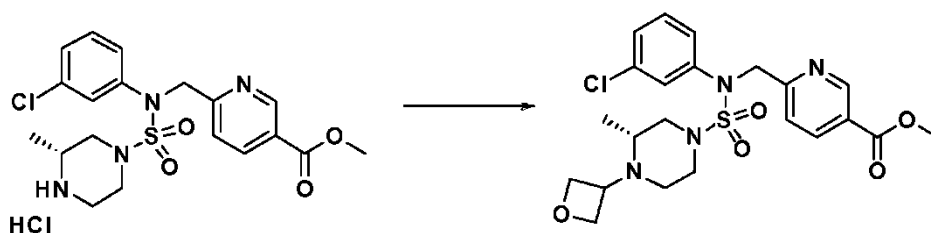


Una solución de (R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida (0,090 g, 0,199 mmol), trietilamina (0,138 ml, 0,993 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,074 ml, 0,596 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida como sólido amarillo (0,061 g, 59,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 - 9,23 (m, 1 H), 8,39 - 8,36 (m, 1 H), 7,68 - 7,66 (m, 1 H), 7,50 - 7,49 (m, 1 H), 7,36 - 7,34 (m, 1 H), 7,34 - 7,21 (m, 2 H), 7,07 (s, 0,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,58 - 3,47 (m, 2 H), 3,00 - 2,95 (m, 1 H), 2,76 - 2,72 (m, 1 H), 2,63 - 2,58 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,24 - 2,19 (m, 1 H), 2,10 - 2,09 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H, J = 6,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 513,3 (M⁺+1).

Ejemplo 69: Compuesto 11826, (R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida

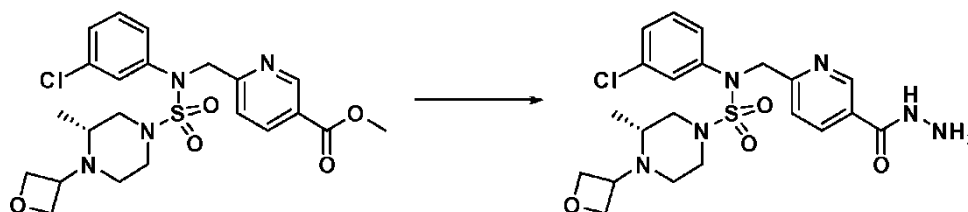
[Etapa 1] (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



Una solución de clorhidrato de (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

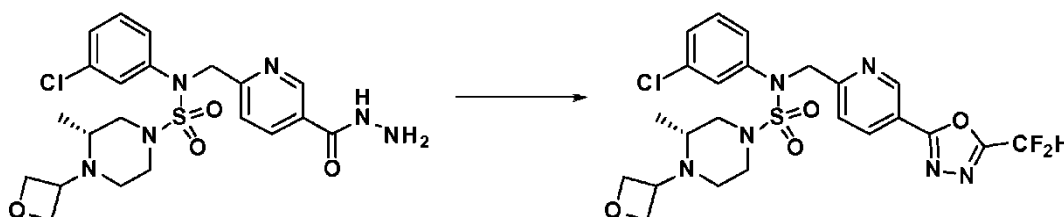
(0,200 g, 0,421 mmol), oxetan-3-ona (0,061 g, 0,841 mmol) y ácido acético (0,029 ml, 0,505 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,178 g, 0,841 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,100 g, 48,0 %).

[Etapa 2] (R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida



Una solución de (R)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,100 g, 0,202 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,098 ml, 2,020 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional ((R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida, 0,085 g, 85,0 %, sólido blanco).

[Etapa 3] Compuesto 11826

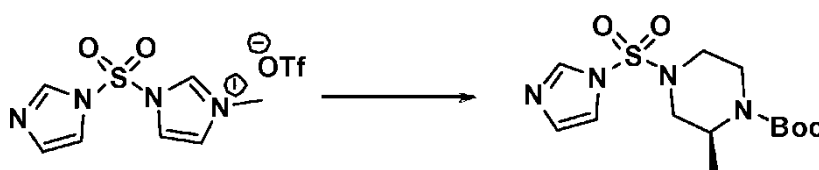


Una solución de (R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,085 g, 0,172 mmol), trietilamina (0,120 ml, 0,859 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,064 ml, 0,515 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar (R)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida como aceite amarillo (0,053 g, 55,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,26 - 9,23 (m, 1 H), 8,39 - 8,36 (m, 1 H), 7,65 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,50 - 7,49 (m, 1 H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 7,29 - 7,23 (m, 2 H), 7,07 (s, 0,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,09 (s, 2 H), 4,64 - 4,55 (m, 4 H), 3,75 - 3,71 (m, 1 H), 3,40 - 3,33 (m, 2 H), 3,17 - 3,15 (m, 1 H), 2,88 - 2,83 (m, 1 H), 2,62 - 2,58 (m, 1 H), 2,39 - 2,38 (m, 1 H), 2,15 - 2,10 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H, J = 6,5 Hz); **LRMS** (ES) m/z 555,3 (M⁺+1).

Ejemplo 70: Compuesto 11827, (S)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(metil)l)piperazina-1-sulfonamida

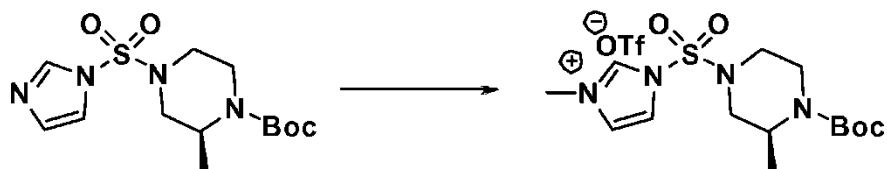
[Etapa 1] (S)-4-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (8,900 g,

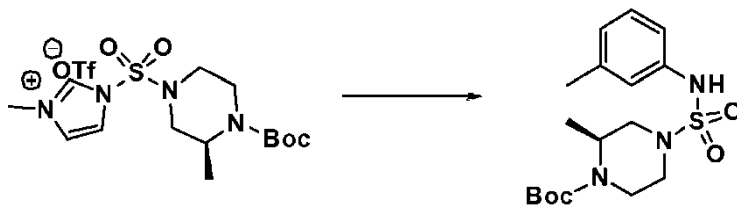
24,565 mmol) y (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,412 g, 27,022 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) para dar (S)-4-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (5,050 g, 62,2 %).

[Etapa 2] Trifluorometanosulfonato de (S)-1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io



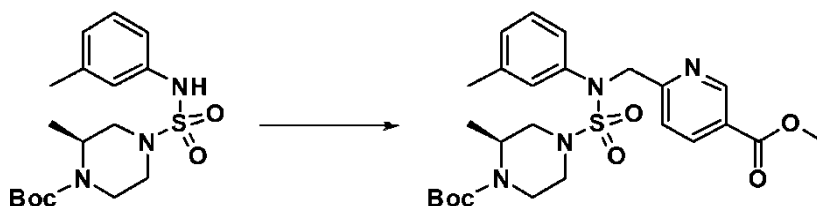
Una solución de (S)-4-((1H-imidazol-1-il)sulfonyl)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,000 g, 15,133 mmol) y trifluorometanosulfonato de metilo (1,660 ml, 15,133 mmol) en diclorometano (150 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (trifluorometanosulfonato de (S)-1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io, 5,800 g, 77,5 %, sólido blanco).

[Etapa 3] (S)-2-metil-4-(N-(*m*-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



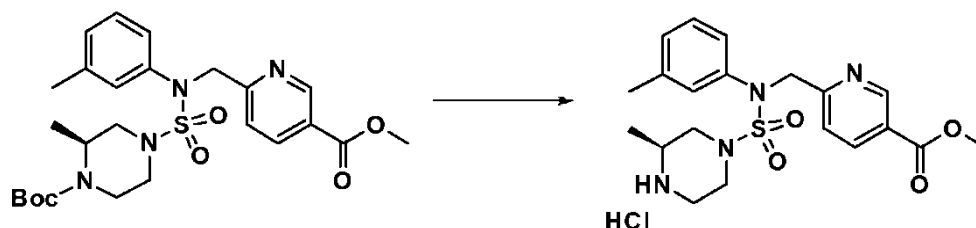
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (S)-1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io (4,000 g, 8,089 mmol) y clorhidrato de *m*-toluidina (1,278 g, 8,898 mmol) en acetonitrilo (100 ml), preparada a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar (S)-2-metil-4-(N-(*m*-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (1,160 g, 38,8 %).

[Etapa 4] (S)-4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-(*m*-tolil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



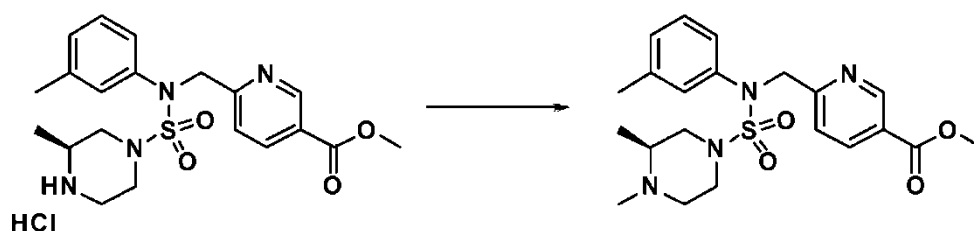
Una solución de (S)-2-metil-4-(N-(*m*-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,100 g, 2,977 mmol) y carbonato potásico (0,617 g, 4,466 mmol) en *N,N*-dimetilformida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,753 g, 3,275 mmol) y yoduro potásico (0,247 g, 1,489 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 40 %) para dar (S)-4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-(*m*-tolil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (1,150 g, 74,5 %).

[Etapa 5] Clorhidrato de (S)-6-(((3-metil-N-(*m*-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



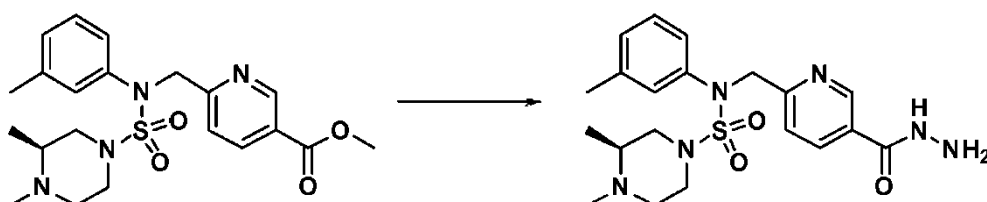
Una solución de (S)-4-(N-((5-(metoxycarbonil)piridin-2-il)metil)-N-(m-tolil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,100 g, 2,121 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 1,060 ml, 4,242 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (clorhidrato de (S)-6-(((3-metil-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo, 0,900 g, 93,3 %, sólido amarillo).

[Etapa 6] (S)-6-(((3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



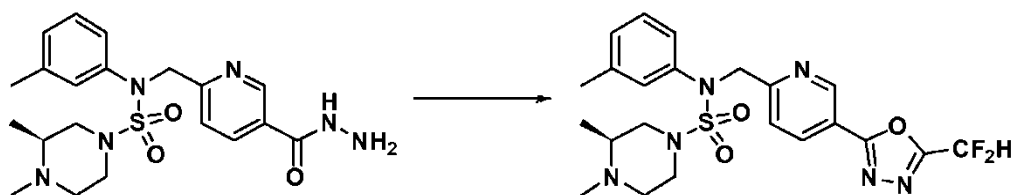
Una solución de clorhidrato de (S)-6-(((3-metil-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,200 g, 0,440 mmol), para-formaldehído (0,026 g, 0,879 mmol) y ácido acético (0,030 ml, 0,528 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,186 g, 0,879 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (S)-6-(((3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,120 g, 63,1 %).

[Etapa 7] (S)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida



Una solución de (S)-6-(((3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,120 g, 0,277 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,135 ml, 2,774 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional ((S)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida, 0,092 g, 76,7 %, sólido blanco).

[Etapa 8] Compuesto 11827



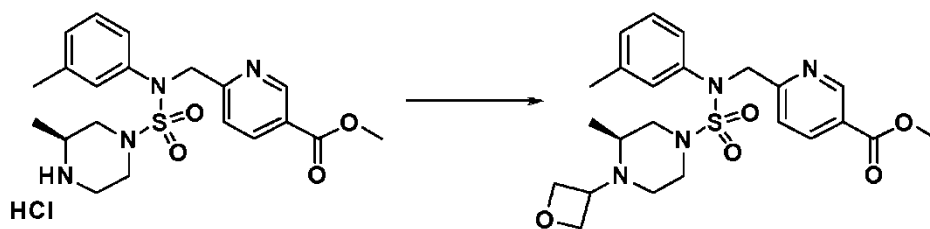
Una solución de (S)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida (0,092 g, 0,213 mmol), trietilamina (0,148 ml, 1,063 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,079 ml, 0,638 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió agua a la mezcla de

reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (S)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetil-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,067 g, 64,0 %).

5 **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 - 9,20 (m, 1 H), 8,37 - 8,34 (m, 1 H), 7,73 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,28 - 7,17 (m, 3 H), 7,07 (s, 0,3 H), 7,06 - 7,03 (m, 1 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,59 - 3,48 (m, 2 H), 3,00 - 2,93 (m, 1 H), 2,76 - 2,71 (m, 1 H), 2,63 - 2,57 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,21 - 2,19 (m, 1 H), 2,12 - 2,08 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 493,3 ($\text{M}^+ + 1$).

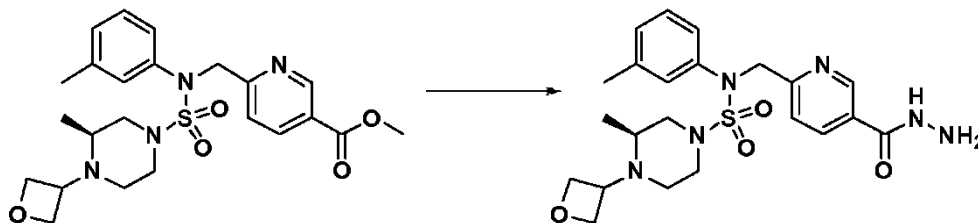
10 **Ejemplo 71: Compuesto 11828**, (S)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] (S)-6-(((3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



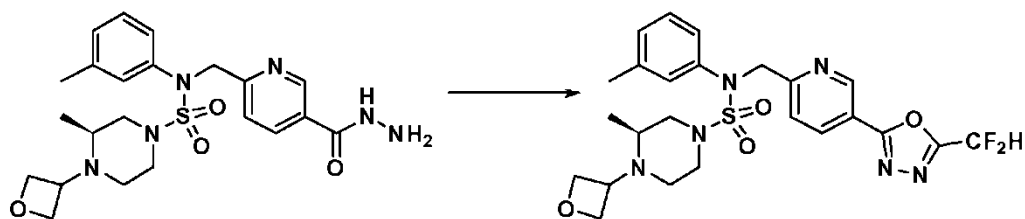
15 Una solución de clorhidrato de (S)-6-(((3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,200 g, 0,440 mmol), oxetan-3-ona (0,063 g, 0,879 mmol) y ácido acético (0,030 ml, 0,528 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,186 g, 0,879 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (S)-6-(((3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,130 g, 62,3 %).

25 **[Etapa 2]** (S)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida



30 Una solución de (S)-6-(((3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,130 g, 0,274 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,133 ml, 2,739 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional ((S)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida, 0,100 g, 76,9 %, sólido blanco).

40 **[Etapa 3] Compuesto 11828**



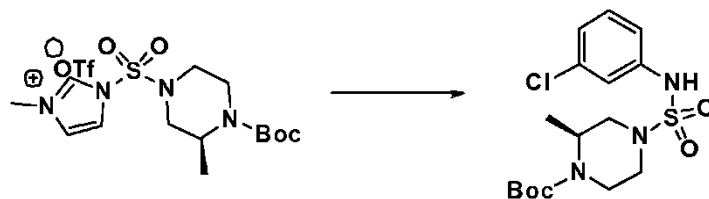
45 Una solución de (S)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida (0,100 g, 0,211 mmol), trietilamina (0,147 ml, 1,054 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,079 ml, 0,632 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar

la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar

(S)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida como aceite amarillo (0,079 g, 70,1 %).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,22 - 9,20 (m, 1 H), 8,37 - 8,35 (m, 1 H), 7,71 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,28 - 7,20 (m, 3 H), 7,08 (s, 0,3 H), 7,07 - 7,05 (m, 1 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,65 - 4,56 (m, 4 H), 3,74 - 3,71 (m, 1 H), 3,39 - 3,33 (m, 2 H), 3,15 - 3,13 (m, 1 H), 2,87 - 2,82 (m, 1 H), 2,61 - 2,58 (m, 1 H), 2,49 - 2,35 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,15 - 2,10 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H, $J = 6,5$ Hz); **LRMS (ES)** m/z 535,1 ($\text{M}^+ + 1$).

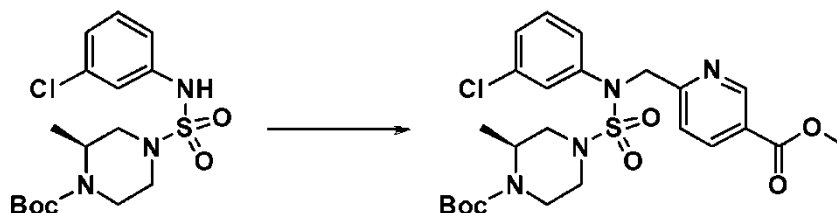
Ejemplo 72: Compuesto 11829, (S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida

[Etap 1] (S)-4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



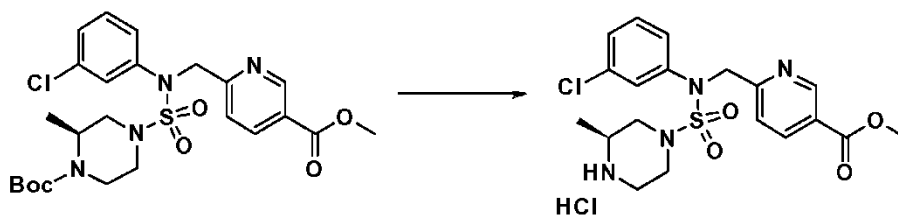
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (S)-1-((4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (3,000 g, 6,067 mmol) y 3-cloroanilina (0,851 g, 6,673 mmol) en acetonitrilo (100 ml), preparada a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 24 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar (S)-4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como sólido amarillo (0,660 g, 27,9 %).

[Etap 2] (S)-4-(N-(3-clorofenil)-N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de (S)-4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,660 g, 1,693 mmol) y carbonato potásico (0,351 g, 2,539 mmol) en N,N-dimetilformida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,428 g, 1,862 mmol) y yoduro potásico (0,140 g, 0,846 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 50 %) para dar (S)-4-(N-(3-clorofenil)-N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como sólido amarillo (0,690 g, 75,6 %).

[Etap 3] Clorhidrato de(S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metilpiperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

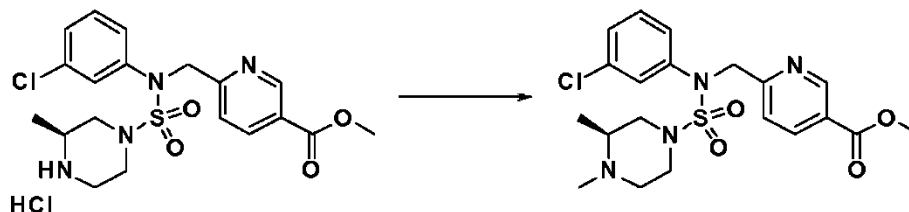


Una solución de (S)-4-(N-(3-clorofenil)-N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,690 g, 1,280 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4,00 M en 1,4-dioxano, 0,640 ml, 2,560 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y concentró a presión reducida

para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (clorhidrato de (S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo, 0,460 g, 75,6 %, sólido amarillo).

[Etapa 4] (S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3,4-dimetilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

5

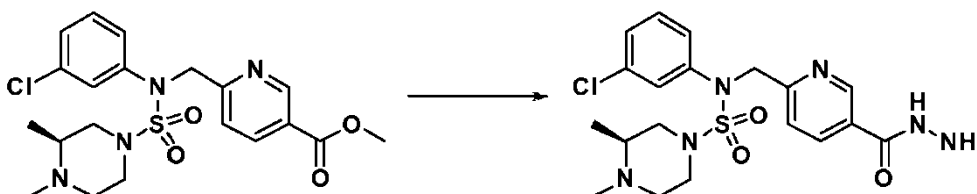


Una solución de clorhidrato de (S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,200 g, 0,421 mmol), para-formaldehído (0,025 g, 0,841 mmol) y ácido acético (0,029 ml, 0,505 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,178 g, 0,841 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3,4-dimetilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,140 g, 73,5 %).

10

15

[Etapa 5] (S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida



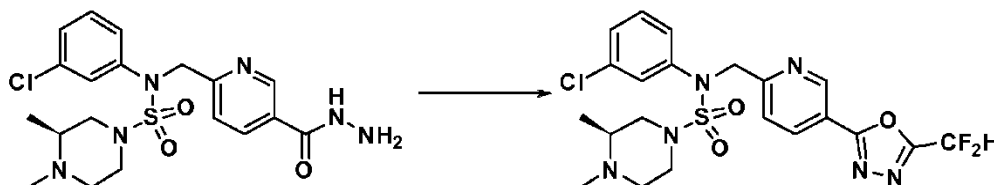
20

Una solución de (S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3,4-dimetilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,140 g, 0,309 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,150 ml, 3,091 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional ((S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida, 0,110 g, 78,6 %, sólido blanco).

25

[Etapa 6] Compuesto 11829

30



Una solución de (S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida (0,110 g, 0,243 mmol), trietilamina (0,169 ml, 1,214 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,091 ml, 0,729 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3,4-dimetilpiperazina-1-sulfonamida como sólido amarillo (0,085 g, 68,2 %).

35

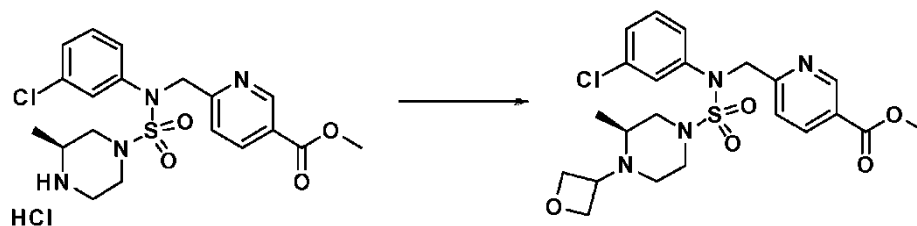
40

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 - 9,23 (m, 1 H), 8,39 - 8,36 (m, 1 H), 7,67 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,50 - 7,49 (m, 1 H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 7,27 - 7,21 (m, 2 H), 7,07 (s, 0,3 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,58 - 3,48 (m, 2 H), 3,02 - 2,95 (m, 1 H), 2,77 - 2,73 (m, 1 H), 2,64 - 2,58 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,24 - 2,19 (m, 1 H), 2,18 - 2,09 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 513,3 ($\text{M}^+ + 1$).

45

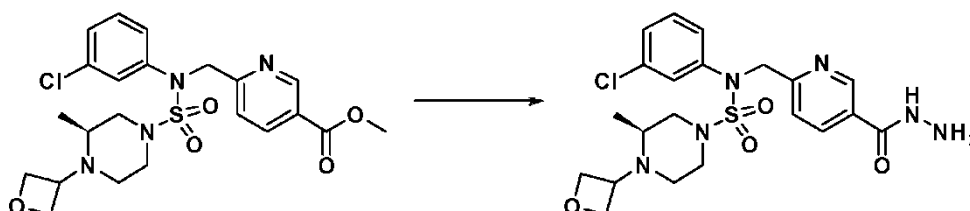
Ejemplo 73: Compuesto 11830, (S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] (S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



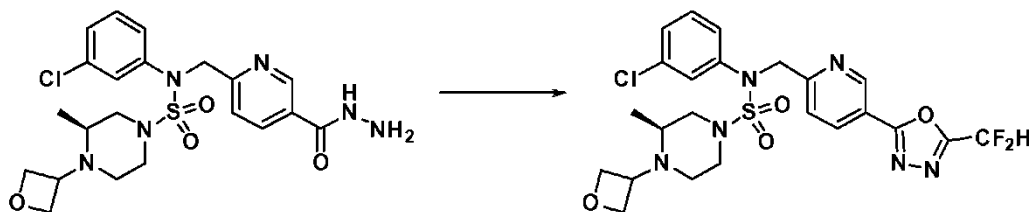
- 5 Una solución de clorhidrato de (S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,200 g, 0,421 mmol), oxetan-3-ona (0,059 g, 0,841 mmol) y ácido acético (0,029 ml, 0,505 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,178 g, 0,841 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) para dar (S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,110 g, 52,8 %).

[Etapa 2] (S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida



- 20 Una solución de (S)-6-(((N-(3-clorofenil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,110 g, 0,222 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,108 ml, 2,222 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Después, se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional ((S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida, 0,083 g, 75,5 %, sólido blanco).

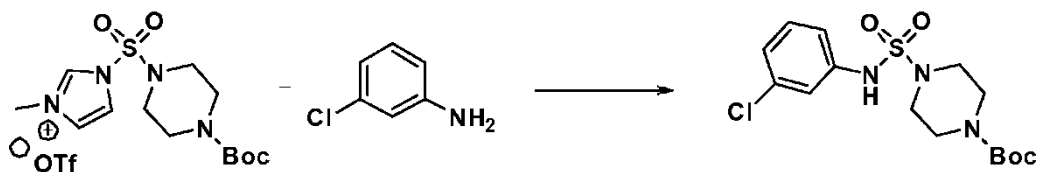
[Etapa 3] Compuesto 11830



- 30 Una solución de (S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,083 g, 0,168 mmol), trietilamina (0,117 ml, 0,838 mmol) y anhídrido 2,2-difluoroacético (0,063 ml, 0,503 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h y enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar (S)-N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido blanco (0,059 g, 63,4 %).

- 40 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,26 - 9,24 (m, 1 H), 8,39 - 8,36 (m, 1 H), 7,66 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,50 - 7,49 (m, 1 H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 7,30 - 7,23 (m, 2 H), 7,07 (s, 0,2 H), 6,95 (s, 0,5 H), 6,82 (s, 0,3 H), 5,09 (s, 2 H), 4,65 - 4,56 (m, 4 H), 3,75 - 3,71 (m, 1 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 3,15 - 3,14 (m, 1 H), 2,88 - 2,83 (m, 1 H), 2,62 - 2,59 (m, 1 H), 2,40 - 2,38 (m, 1 H), 2,15 - 2,10 (m, 1 H), 0,87 (d, 3 H, J = 6,5 Hz); **LRMS** (ES) m/z 555,3 (M⁺+1).

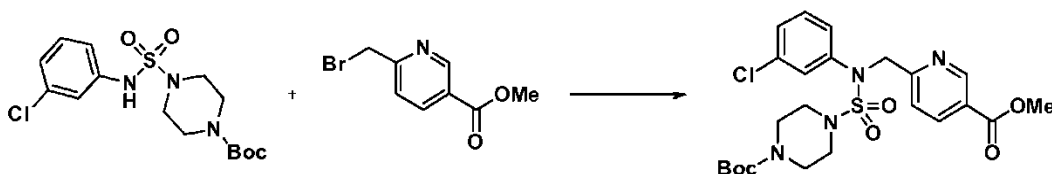
45 **Ejemplo 74: Compuesto 11831**, N-(3-clorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

Una solución de trifluorometanosulfonato de 1-((4-(*tert*-butoxicarbonyl)piperazin-1-il)sulfonyl)-3-metil-1H-imidazol-3-io (4,750 g, 9,886 mmol) y 3-cloroanilina (1,241 ml, 11,863 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar 4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (2,770 g, 74,5 %).

10

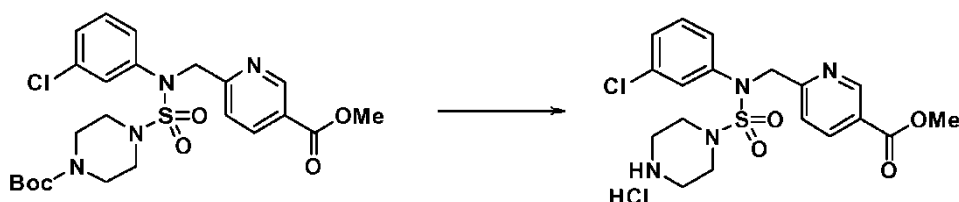
[Etapa 2] 4-(N-(3-clorofenil)-N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

15

Una solución de 4-(N-(3-clorofenil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,000 g, 2,660 mmol) e hidruro sódico (60,00 %, 0,213 g, 5,321 mmol) en N,N-dimetilformida (30 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min, y mezcló con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,734 g, 3,193 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar 4-(N-(3-clorofenil)-N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (1,200 g, 85,9 %).

20

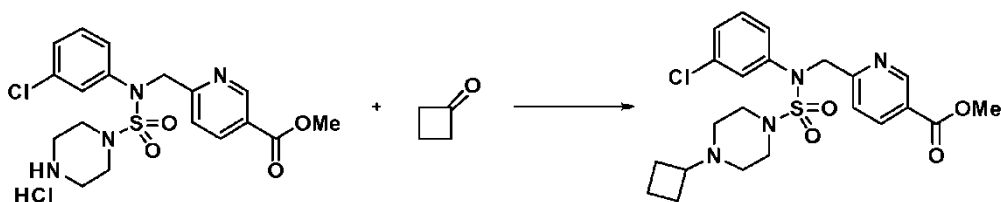
25

[Etapa 3] Clorhidrato de 6-((N-(3-clorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

30

Una solución de 4-(N-(3-clorofenil)-N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,900 g, 3,619 mmol) en diclorometano (50 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 3,619 ml, 14,476 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (clorhidrato de 6-((N-(3-clorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo, 1,200 g, 71,9 %, sólido amarillo).

35

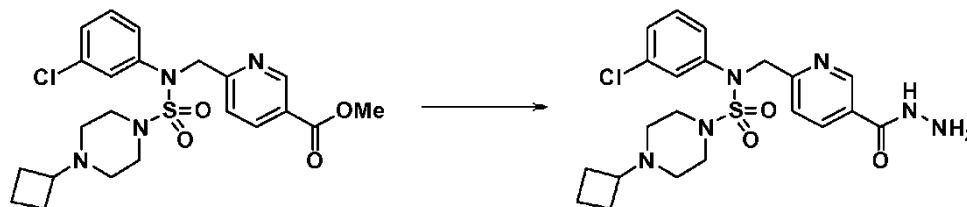
[Etapa 4] 6-(((N-(3-clorofenil)-4-ciclobutilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

40

Una solución de clorhidrato de 6-((N-(3-clorofenil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,300 g, 0,650 mmol) y ciclobutanona (0,058 ml, 0,780 mmol) en diclorometano (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,413 g, 1,951 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la

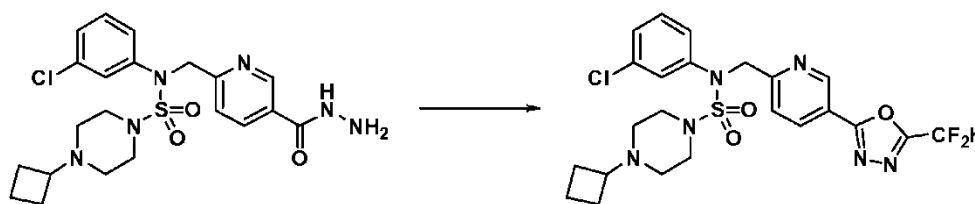
10 misma temperatura durante 18 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 6-(((N-(3-clorofenil)-4-ciclobutilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,174 g, 55,9 %).

[Etap 5] N-(3-clorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida



15 6-(((N-(3-clorofenil)-4-ciclobutilpiperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,174 g, 0,363 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,530 ml, 10,898 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (10 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-(3-clorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida, 0,168 g, 96,5 %, sólido amarillo).

[Etap 6] Compuesto 11831

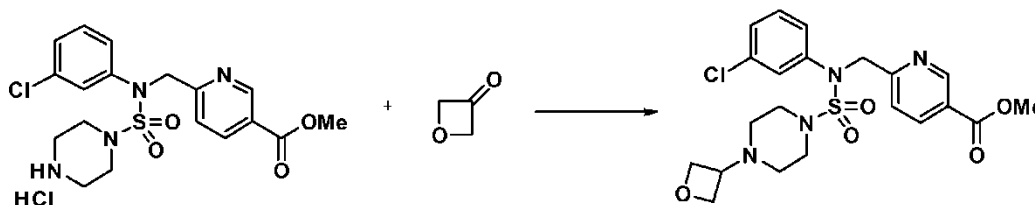


25 Una solución de N-(3-clorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida (0,168 g, 0,351 mmol) y trietilamina (0,244 ml, 1,754 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,131 ml, 1,052 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar N-(3-clorofenil)-4-ciclobutil-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)piperazina-1-sulfonamida como sólido amarillo (0,082 g, 43,4 %).

30 **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,36 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,49 - 7,48 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,09 (s, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 4H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,34 - 2,30 (m, 4H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,88 - 1,84 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539,2 ($\text{M}^+ + 1$)

Ejemplo 75: Compuesto 11832, N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida

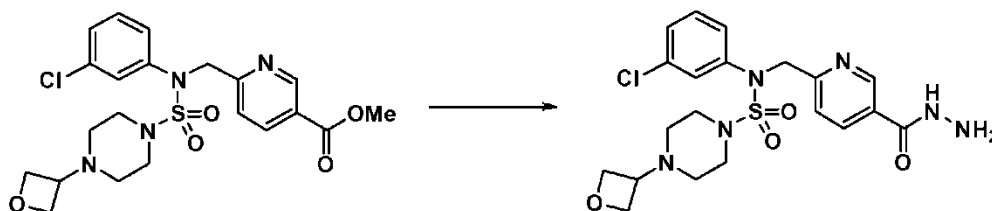
[Etap 1] 6-(((N-(3-clorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo



45 Una solución de clorhidrato de 6-(((N-(3-clorofenil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,300 g, 0,650 mmol) y oxetan-3-ona (0,050 ml, 0,780 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,413 g, 1,951 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó

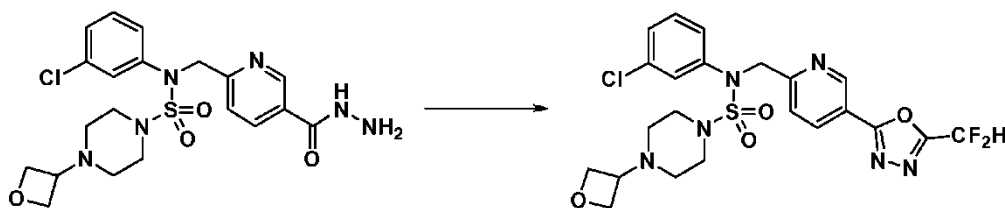
con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 6-(((N-(3-clorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,211 g, 67,5 %).

5 **[Etapa 2]** N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida



10 6-(((N-(3-clorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,211 g, 0,439 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,640 ml, 13,161 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (10 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida, 0,188 g, 89,1 %, sólido amarillo).

[Etapa 3] Compuesto 11832

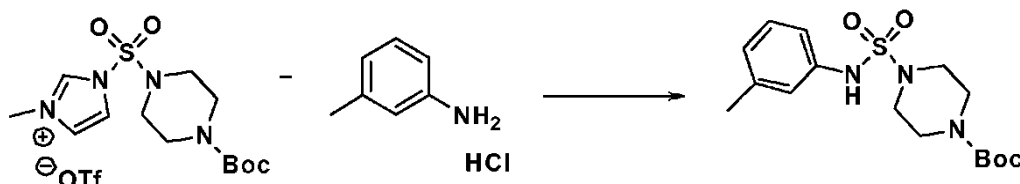


20 Una solución de N-(3-clorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida (0,188 g, 0,391 mmol) y trietilamina (0,272 ml, 1,954 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,146 ml, 1,173 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar N-(3-clorofenil)-N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-sulfonamida como sólido amarillo (0,094 g, 44,5 %).

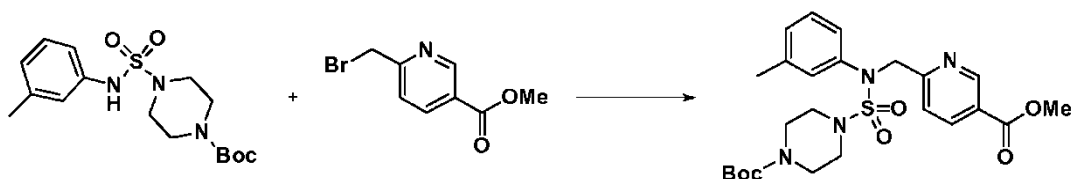
25 **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,37 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,09 (s, 2H), 4,66 - 4,63 (m, 2H), 4,56 - 4,53 (m, 2H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,31 - 3,29 (m, 4H), 2,31 - 2,29 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 541,3 ($\text{M}^+ + 1$).

30 **Ejemplo 76: Compuesto 11833**, N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-(*m*-tolil)piperazina-1-sulfonamida

[Etapa 1] 4-(N-(*m*-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo



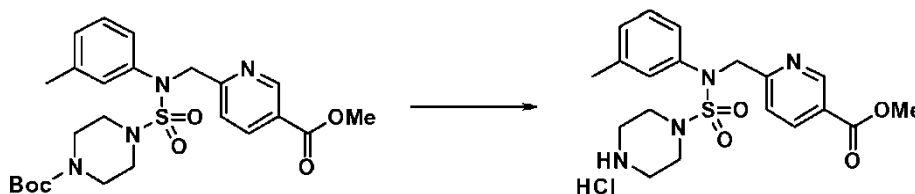
40 Una solución de trifluorometanosulfonato de 1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (4,750 g, 9,886 mmol) y clorhidrato de *m*-toluidina (1,704 g, 11,863 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 , cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) para dar 4-(N-(*m*-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido blanco (2,110 g, 60,0 %).

[Etapa 2] 4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-(m-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

Una solución de 4-(N-(m-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,000 g, 2,813 mmol) e hidruro sódico (60,00 %, 0,225 g, 5,627 mmol) en N,N-dimetilformida (30 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min, y mezcló con 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,777 g, 3,376 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 80 %) para dar 4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-(m-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como sólido amarillo (1,170 g, 82,4 %).

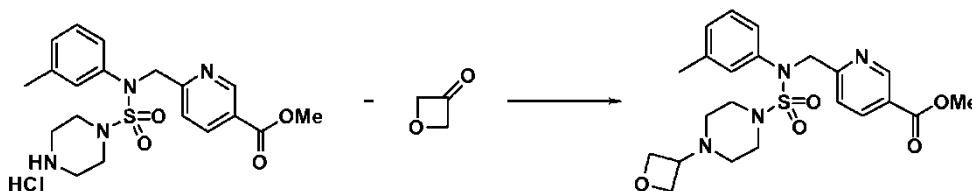
10

15 **[Etapa 3]** Clorhidrato de 6-((N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

20

Una solución de 4-(N-((5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-N-(m-tolil)sulfamoil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,300 g, 2,576 mmol) en diclorometano (50 ml) se mezcló a temperatura ambiente con ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 2,576 ml, 10,305 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (clorhidrato de 6-((N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo, 0,980 g, 86,3 %, sólido rojo).

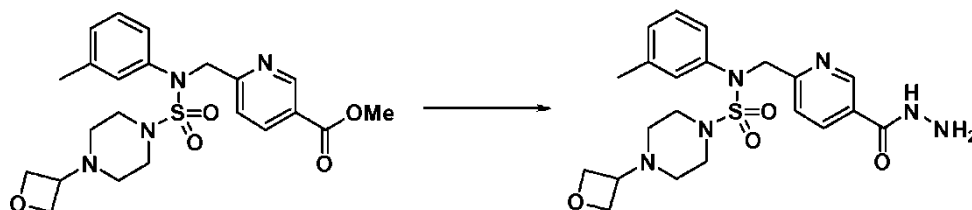
25

[Etapa 4] 6-(((4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo

30

Una solución de clorhidrato de 6-((N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,300 g, 0,680 mmol) y oxetan-3-ona (0,053 ml, 0,816 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (0,433 g, 2,041 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h adicionales. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar 6-(((4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo como sólido amarillo (0,248 g, 79,1 %).

35

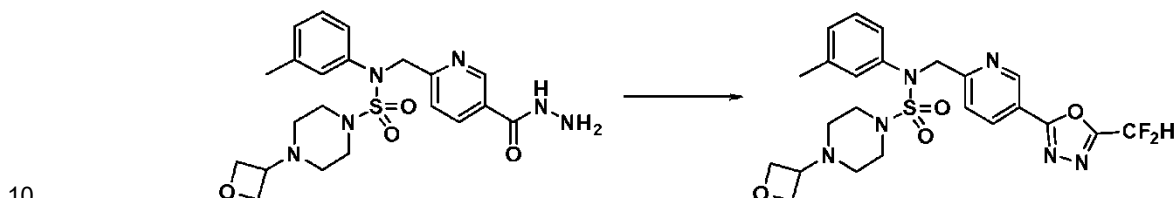
[Etapa 5] N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida

40

6-(((4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina)-1-sulfonamido)metil)nicotinato de metilo (0,248 g, 0,538 mmol) y

monohidrato de hidrazina (0,785 ml, 16,155 mmol) se mezclaron a temperatura ambiente en etanol (10 ml), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida, 0,177 g, 71,4 %, sólido amarillo).

[Etapa 6] Compuesto 11833



Una solución de N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida (0,177 g, 0,384 mmol) y trietilamina (0,268 ml, 1,922 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se mezcló a temperatura ambiente con anhídrido 2,2-difluoroacético (0,143 ml, 1,153 mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) para dar N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-4-(oxetan-3-il)-N-(m-tolil)piperazina-1-sulfonamida como sólido amarillo (0,130 g, 65,0 %).

20 **RMN ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ 9,20 - 9,19 (m, 1H), 8,35 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,06 - 7,05 (m, 1H), 7,03 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,10 (s, 2H), 4,66 - 4,62 (m, 2H), 4,56 - 4,53 (m, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 4H), 2,37 - 2,29 (m, 7H); **LRMS** (ES) *m/z* 521,4 (*M*⁺+1).

25 Medición de actividad de los compuestos y protocolo de análisis

Ejemplo experimental 1: Ensayos de inhibición de la actividad de la enzima HDAC (*in vitro*)

30 Para examinar la selectividad de HDAC6 de los compuestos de fórmula I de la presente divulgación mediante los ensayos de inhibición de la actividad enzimática HDAC1 y HDAC6, se llevó a cabo un experimento usando una sustancia convencional como control.

La actividad enzimática HDAC se midió usando un kit HDAC Fluorimetric Drug Discovery Kit (BML-AK511,516, Enzo Life Science). Para el ensayo de actividad enzimática de HDAC1, se usó HDAC1 humano recombinante (BML-SE456) como fuente enzimática, y se usó como sustrato *Fluor de Lys^o-SIRT1* (BNL-KI177). Una dilución de 5 veces del compuesto se pipeteó en una placa de 96 pocillos, y después 0,3 µg de la enzima y 10 µM del sustrato se añadieron a cada pocillo de la placa y se dejaron reaccionar a 30 durante 60 minutos. Después, *Fluor de Lys^o-Developer II* (BML-KI176) se añadió a ello y se dejó reaccionar durante 30 minutos, tras lo cual se midió el valor de fluorescencia (Ex 360, Em 460) usando un lector multiplaca (Flexstation 3, Molecular Devices). La enzima HDAC6 se ensayó usando HDAC6 humana recombinante (382180) (Calbiochem) siguiendo el mismo protocolo que para el método de ensayo de actividad enzimática de HDAC1. Basándose en los valores resultantes, se calculó cada valor de CI₅₀ usando el programa GraphPad Prism4.0.

ES 2 774 510 T3

[Tabla 2] Resultados de los ensayos de inhibición de la actividad enzimática de HDAC

Ej.	Comp.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	selectividad de HDAC6 (veces)
1	11198	ND	136	738
2	11199	ND	52	1911
3	11293	76012	66	1156
4	11294	ND	71	1411
5	11295	ND	133	751
6	11296	ND	157	636
7	11297	ND	124	805
8	11298	ND	75	1333
9	11299	ND	86	1169
10	11300	ND	116	861
11	11301	ND	28	3622
12	11302	ND	32	3174
13	11303	ND	31	3187
14	11304	ND	52	1912
15	11305	ND	38	2620
16	11306	ND	23	4363
17	11307	ND	42	2366
18	11308	ND	46	2168
19	11309	41507	58	710
20	11310	ND	76	1311
21	11311	ND	84	1188
22	11312	ND	73	1371
23	11313	ND	24	4246
24	11314	ND	33	3061
25	11315	ND	30	3367
26	11316	ND	25	4031
27	11317	ND	81	1234
28	11318	ND	43	2299
29	11319	ND	68	1464
30	11320	ND	55	1829
31	11321	ND	44	2249
32	11322	ND	66	1507
33	11363	ND	15	6863
34	11379	ND	26	3846
35	11440	ND	20	5000
36	11498	49237	23	2141

ES 2 774 510 T3

(continuación)

Ej.	Comp.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	selectividad de HDAC6 (veces)
37	11527	47658	76	627
38	11528	41596	79	527
39	11574	ND	16	6250
40	11575	ND	48	2083
41	11640	ND	105	946
42	11641	ND	33	2989
43	11642	ND	348	287
44	11643	ND	69	1443
45	11644	ND	130	770
46	11651	ND	481	207
47	11652	ND	237	422
48	11653	52403	43	1214
49	11654	71480	36	1996
50	11659	72379	26	2753
51	11660	76482	63	1206
52	11661	115621	61	1886
53	11662	55253	47	1182
54	11670	ND	21	4761
55	11671	ND	27	3703
56	11672	ND	14	7142
57	11673	ND	74	1351
58	11674	ND	133	751
59	11702	50198	93	542
60	11704	ND	233	429
61	11713	ND	705	142
62	11714	ND	162	616
63	11787	ND	96	1041
64	11788	ND	178	561
65	11789	ND	122	819
66	11823	ND	48	2083
67	11824	ND	50	2000
68	11825	ND	36	2777
69	11826	ND	41	2439
70	11827	ND	52	1923
71	11828	ND	42	2380
72	11829	ND	29	3448
73	11830	ND	17	5882

(continuación)

Ej.	Comp.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	selectividad de HDAC6 (veces)
74	11831	ND	36	2777
75	11832	ND	21	4761
76	11833	ND	49	2040

5 Como se puede ver en la Tabla 2 anterior, los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la presente divulgación mostraron aproximadamente 142 a aproximadamente 7142 veces más actividad inhibitora selectiva de HDAC6 en los ensayos de inhibición de actividad de HDAC1 y HDAC6.

Ejemplo experimental 2: Análisis del efecto de inhibidores específicos de HDAC6 en transporte axonal mitocondrial (*in vitro*)

10 Se analizó el efecto de los inhibidores específicos de HDAC6 en el transporte axonal mitocondrial. Específicamente, para examinar si los compuestos representados por la fórmula I según la presente divulgación inhiben selectivamente la actividad de HDAC6 para aumentar la acetilación de tubulina, que es un sustrato principal de HDAC6, mejorando de este modo la velocidad de transporte axonal mitocondrial, reducida por el tratamiento para el amiloide beta en los axones neuronales, se llevó a cabo un experimento comparativo usando como control un
15 compuesto que ya se había desarrollado.

Se cultivaron neuronas del hipocampo de embriones de rata Sprague-Dawley (SD) en los días embrionarios 17-18 (E17-18) en una placa revestida con matriz extracelular para obtener imágenes durante 7 días, y después se trataron con 1 µM de péptidos beta amiloides. Después de 24 horas, las neuronas se trataron con compuestos durante 3
20 horas en el día 8º *in vitro* y se trataron con MitoTracker Red CMXRos (Life Technologies, NY, USA) durante los 5 últimos minutos para teñir las mitocondrias. Se obtuvieron imágenes del transporte axonal de las mitocondrias teñidas usando un microscopio confocal (Leica SP8; Leica Microsystems, R. U.) a intervalos de 1 segundo durante 1 minuto y se determinó la velocidad de transporte por segundo de cada mitocondria usando el programa informático de análisis IMARIS (BITPLANE, Zúrich, Suiza).

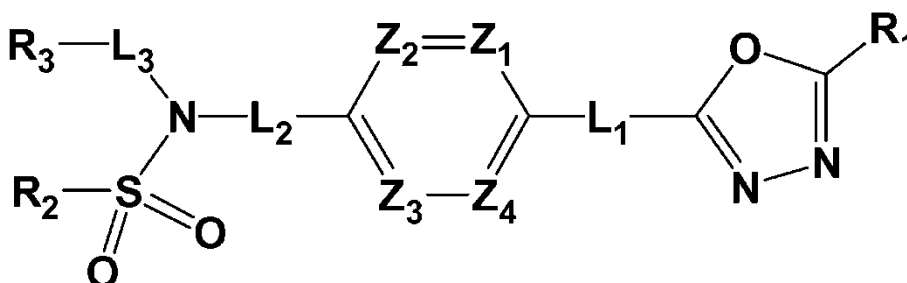
25 Como resultado, se descubrió que los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol sulfamida, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables según la presente divulgación mejoraron la velocidad del transporte axonal mitocondrial.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol sulfamida representado por la siguiente fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

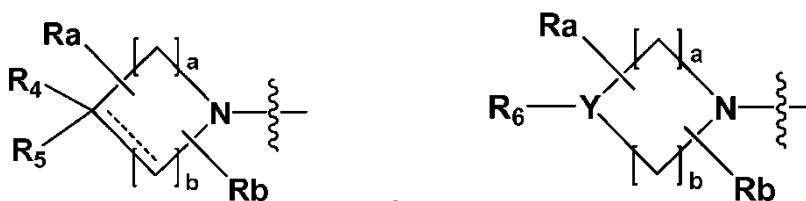
5

[Fórmula I]

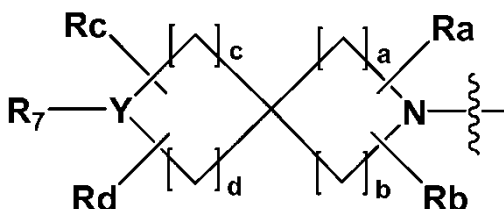


10

en donde L₁, L₂ o L₃ son cada uno independientemente un enlace o -(alqueno C₁-C₂)-; Z₁ a Z₄ son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde R^Z es -H o -X; R₁ es -CX₂H o -CX₃; R₂ es



15



20

o -NR₈R₉,

en donde Y es -N-, -O- o -S(=O)₂-,

a a d son cada uno independientemente un número entero de 1, 2 o 3,

Ra a Rd son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄),

la línea discontinua es un enlace sencillo o un doble enlace,

25

R₄ y R₅ son cada uno independientemente -H, -X, -(alquilo C₁-C₄), -arilo o -NR_eR_f, siempre que la línea discontinua sea un doble enlace, R₅ no exista,

Re y R_f son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄),

cuando Y es -N-, R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄),

-C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-O(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-CF₃, -(alquil C₁-C₄)-C(=O)-O(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂-

30

(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₂-C₆), -arilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo, -heteroarilo o grupo protector de amina, en donde al menos un H del -(alquilo C₁-C₄) puede estar sustituido con -X o -OH, al menos un H del -arilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X, -OH o -CF₃, y el -

(heterocicloalquilo C₂-C₆) puede contener un átomo de N, O o S en el anillo,

y cuando Y es -O- o -S(=O)₂-, R₆ y R₇ son nulos,

35

R₈ y R₉ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₂-C₆), -

(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₂-C₆), -arilo, -heteroarilo o -(alquil C₁-C₄)-arilo,

en donde al menos un H del -(cicloalquilo C₃-C₇), -(heterocicloalquilo C₂-C₆), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₂-

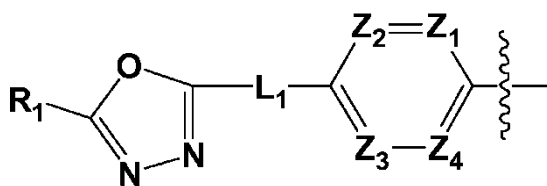
C₆), -arilo, -heteroarilo o -(alquil C₁-C₄)-arilo puede estar sustituido con -(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -

S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄) o -(heterocicloalquilo C₂-C₆); y

40

R₃ es -H, -(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-O(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₄)-C(=O)-O(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo C₃-

C₇), -arilo, -heteroarilo o



5 en donde al menos un H del -(cicloalquilo C₃-C₇), -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X, -OH, -(alquilo C₁-C₄), -CF₃, -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquil C₂-C₆)-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-O(alquilo C₁-C₄), -O(alquilo C₁-C₄), -OCF₃, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄), -arilo, -heteroarilo o -NR₁₁R₁₂,
 R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄),
 R₁, L₁, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se han definido anteriormente; y X es F, Cl, Br o I.

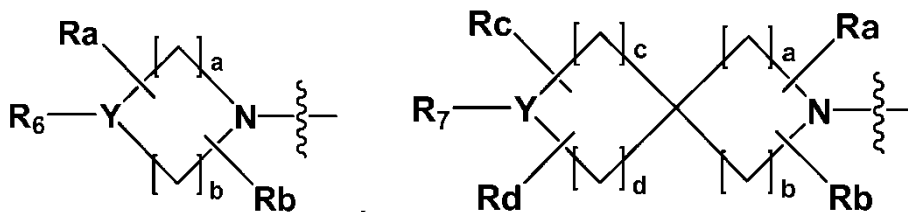
10 2. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol sulfamida representado por la fórmula I, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde L₁ o L₃ son cada uno independientemente un enlace;

L₂ es -(alquileno C₁)-;

Z₁ a Z₄ son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde R^Z es -H o -X;

R₁ es -CX₂H o -CX₃;

15 R₂ es



20 o -NR₈R₉,

en donde Y es -N-, -O- o -S(=O)₂-,

a a d son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2,

Ra a Rd son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄),

25 cuando Y es -N-, R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo C₃-C₇) o -(heterocicloalquilo C₂-C₆), en donde al menos un H de -(alquilo C₁-C₄) puede estar sustituido con -X u -OH, y -(heterocicloalquilo C₂-C₆) puede contener un átomo de N, O o S,

y cuando Y es -O- o -S(=O)₂-, R₆ y R₇ son nulos,

30 R₈ y R₉ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄) o -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₂-C₆), en donde al menos un H del -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₂-C₆) puede estar sustituido con -(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄) o -(heterocicloalquilo C₂-C₆);

R₃ es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H del -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X; y X es F, Cl, Br o I.

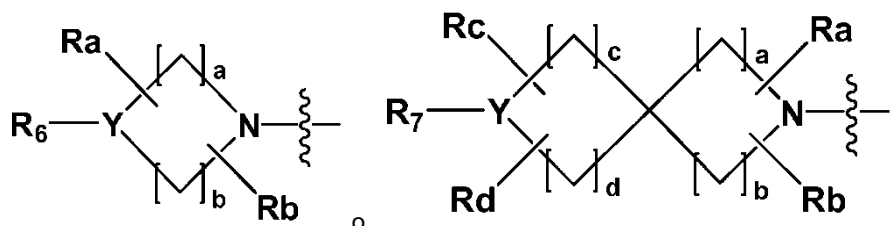
35 3. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol sulfamida representado por la fórmula I, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en donde L₁ o L₃ son cada uno independientemente un enlace;

L₂ es -(alquileno C₁)-;

Z₁ a Z₄ son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde R^Z es -H o -X;

R₁ es -CF₂H o -CF₃;

40 R₂ es



45 en donde Y es -N- o -S(=O)₂-,

a a d son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2,

Ra a Rd son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄), cuando Y es -N-, R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo C₃-C₇) o -(heterocicloalquilo C₂-C₆), en donde al menos un H del -(alquilo C₁-C₄) puede estar sustituido con -X u -OH, y el -(heterocicloalquilo C₂-C₆) puede contener un átomo de N, O o S, y cuando Y es -S(=O)₂-, R₆ y R₇ son nulos; R₃ es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H del -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X; y X es F, Cl, Br o I.

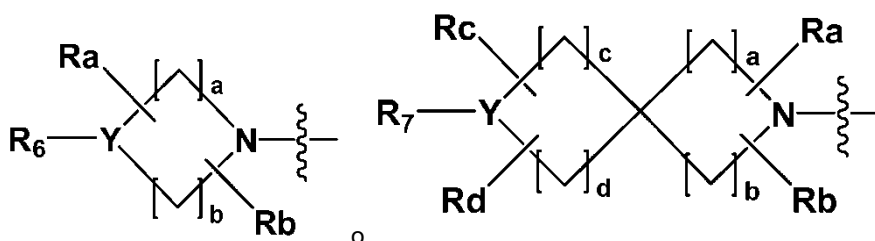
4. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol sulfamida representado por la fórmula I, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en donde L₁ o L₃ son cada uno independientemente un enlace;

L₂ es -(alquilenos C₁)-;

Z₁ a Z₄ son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde R^Z es -H o -X;

R₁ es -CF₂H o -CF₃;

R₂ es



en donde Y es -N- o -S(=O)₂-,

a y b son 2, c y d son 1,

Ra a Rd son cada uno independientemente -H o -(alquilo C₁-C₄),

cuando Y es -N-, R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, -(alquilo C₁-C₄), -C(=O)-(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₄), -(cicloalquilo C₃-C₇) o -(heterocicloalquilo C₂-C₆), en donde al menos un H del -(alquilo C₁-C₄) puede estar sustituido con -X u -OH, y el -(heterocicloalquilo C₂-C₆) puede contener un átomo de N, O o S, y cuando Y es -S(=O)₂-, R₆ y R₇ son nulos;

R₃ es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H del -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -F; y

X es F o Cl.

5. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol sulfamida representado por la fórmula I, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en la siguiente tabla:

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
1	11198		2	11199	
3	11293		4	11294	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
5	11295		6	11296	
7	11297		8	11298	
9	11299		10	11300	
11	11301		12	11302	
13	11303		14	11304	
15	11305		16	11306	
17	11307		18	11308	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
19	11309		20	11310	
21	11311		22	11312	
23	11313		24	11314	
25	11315		26	11316	
27	11317		28	11318	
29	11319		30	11320	
31	11321		32	11322	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
33	11363		34	11379	
35	11440		36	11498	
37	11527		38	11528	
39	11574		40	11575	
41	11640		42	11641	
43	11642		44	11643	
45	11644		46	11651	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
47	11652		48	11653	
49	11654		50	11659	
51	11660		52	11661	
53	11662		54	11670	
55	11671		56	11672	
57	11673		58	11674	
59	11702		60	11704	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
61	11713		62	11714	
63	11787		64	11788	
65	11789		66	11823	
67	11824		68	11825	
69	11826		70	11827	
71	11828		72	11829	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
24	11314		25	11315	
26	11316		28	11318	
31	11321		33	11363	
34	11379		35	11440	
36	11498		39	11574	
40	11575		42	11641	
48	11653		49	11654	

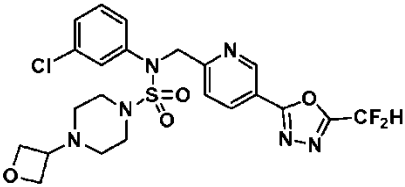
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
50	11659		53	11662	
54	11670		55	11671	
56	11672		66	11823	
67	11824		68	11825	
69	11826		70	11827	
71	11828		72	11829	
73	11830		74	11831	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
34	11379		35	11440	
36	11498		39	11574	
42	11641		49	11654	
50	11659		54	11670	
55	11671		56	11672	
68	11825		72	11829	
73	11830		74	11831	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
75	11832				

8. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades mediadas por histona desacetilasa, que comprende, como principio activo, el compuesto representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

5

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la enfermedad mediada por histona desacetilasa se selecciona entre enfermedades infecciosas; neoplasias; enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas; trastornos mentales y del comportamiento; enfermedades neurológicas; enfermedades del ojo y anexos; enfermedades cardiovasculares; enfermedades respiratorias; enfermedades digestivas; enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo; enfermedades del sistema musculoesquelético y el tejido conectivo; o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas.

10

10. Un compuesto representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en un método para tratar enfermedad mediada por histona desacetilasa.

15

11. El compuesto representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad mediada por histona desacetilasa se selecciona entre el grupo que consiste en: enfermedad priónica, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, linfoma, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer de próstata, carcinoma urotelial, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer oral, glioma, enfermedad de Wilson, amiloidosis, diabetes, depresión, síndrome de Rett, enfermedad de Huntington, atrofia muscular espinal (AME), ataxia espinocerebelosa (SCA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuropatía hereditaria (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth), neuropatía esporádica, neuropatía inflamatoria, neuropatía inducida por fármacos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), uveítis, fibrilación auricular, ictus, asma, enfermedad del hígado alcohólico, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal ulcerosa, psoriasis, artritis reumatoide, artrosis, lupus eritematoso sistémico (SLE), y enfermedad renal poliquística autosómica dominante.

20

25