

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

348 *ISO*
World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04000057 00000003

Folios: 112

Fecha (ADM): 2004-10-08 09:49:53

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 RESPUESTA

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Expediente No. 04.088.857

Solicitud de Patente Titulada: "ANTIBIOTICOS TIPO FLORFENICOL NOVEDOSOS"

Solicitante: SCHERING-PLOUGH, LTD.

RESPUESTA AL OFICIO No. 08859 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 295,
DE FECHA 24 DE SEPTIEMBRE DE 2004

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la única observación del Examinador, me permito adjuntar al expediente la traducción completa de la solicitud internacional No. PCT/IB03/03140.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Traducción Solicitud Internacional

NUEVOS ANTIBIÓTICOS TIPO FLORFENICOL

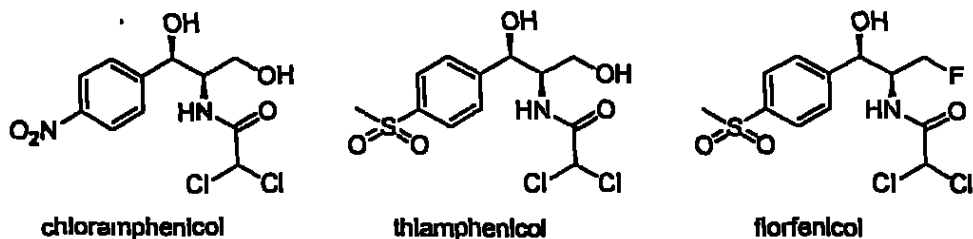
CAMPO EL INVENTO

El presente invento se relaciona con los campos de la química orgánica, química farmacéutica, bioquímica y medicina. En particular, se relaciona con nuevos antibióticos tipo florfenicol.

FUNDAMENTO DEL INVENTO

El florfenicol es un antibiótico de amplio espectro con una actividad contra muchas bacterias gram-negativas y gram-positivas. El florfenicol es útil para la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas por patógenos susceptibles en aves, reptiles, peces, moluscos y mamíferos. Uno de sus usos principales está en el tratamiento de neumonía e infecciones respiratorias asociadas en ganado (a menudo genéricamente conocida como Enfermedad Respiratoria Bovina o BRD) *Mannheimia hemolitica*, *Pasteurella multocida* (o) *Haemophilus somnus*. También se indica en el tratamiento de pododermatitis en un ganado producida por *Fusobacterium necrophorum* y *Bacterioides melaninogenicus*, enfermedad respiratoria porcina producida por *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* y(o) *Mycoplasma spp.*, colibacilosis en pollos producida por *Escherichia coli*, septicemia entérica en bagre producida por *Edwardsiella ictaluri*, y furunculosis en salmón producida por *Aeromonas salmonicida*. Otros géneros de bacterias que han exhibido susceptibilidad al florfenicol incluyen *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bordetella*, *Proteus* y *Shigella*. En particular, las cepas resistentes a clorafenicol de organismos tales como *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. typhus* y *E. coli* son susceptibles a florfenicol.

El florfenicol es un análogo estructural de tianfenicol, el cual a su vez es un derivado de cloranfenicol en el cual el grupo nitro aromático, cuyo grupo nitro ha sido implicado en



anemia aplásica irreversible no relacionada con dosis inducida por clorafenicol en humanos, es reemplazado con un grupo metilsulfonilo. El florfenicol tiene un átomo de flúor en cambio del grupo hidróxilo primario de cloranfenicol y tianfenicol. Este hace al florfenicol menos susceptible a desactivación mediante bacterias que contienen la enzima codificada mediante plásmida, cloranfenicol acetil transferasa (CAT) la cual acetila el grupo hidróxilo primario de cloranfenicol y tianfenicol, evitando así la unión de estos a subunidades ribosomales de bacterias susceptibles. La unión ribosomal es el principal mecanismo de acción de los antibióticos de cloranfenicol y produce la inhibición de la peptidilo transferasa, la cual es responsable de la transferencia de aminoácidos hacia cadenas peptídicas crecientes y subsecuente formación proteica en bacterias. Sin embargo, los compuestos y que tienen el grupo hidróxilo primario tienen utilidad en el tratamiento de

32
330

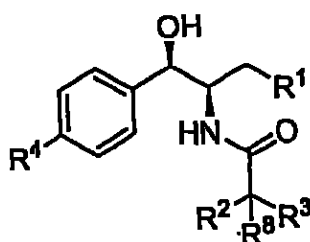
infecciones bacterianas, tal como se evidenció por el uso continuo de cloranfenicol y tianfenicol en todo el mundo.

En años recientes, un número de géneros y especies bacterianas han comenzado a exhibir alguna resistencia al florfenicol. Por ejemplo, se ha observado resistencia en especies de salmonella (Bolton, L.F., *Clin. Microbiol.* 1999, 37, 1348), *E. coli* (Keyes, K., *Antimicrob. Agents Chomother.*, 2000, 44, 421.), *Klebsiella pneumoniae* (Cloeckaert, A., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45, 2381), y el patógeno acuicultural, *Photobacterium damsela subsp. piscicida* (anteriormente *Pasteurella piscicida*) (Kim, E., *Microbiol. Immunol.*, 1996, 40, 665). Esta resistencia ha sido rastreada hasta un gen altamente conservado (*flo*) que produce una bomba de efusión antibiótica (Flo).

La aparición y la amenaza de diseminación, de resistencia al florfenicol ha fomentado la necesidad de nuevos antibióticos que retengan o excedan la actividad del florfenicol, mantengan su impermeabilidad a la enzima CAT y, además, no sean sustratos para la bomba de efusión Flo. Los compuestos del presente invento son tales antibióticos.

RESUMEN

Por lo tanto, una realización de este invento es un compuesto con la fórmula química:



en donde:

R1 es seleccionado del grupo que consta de -OH y -F;

R2 y R3 son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, (1C-4C)alquilo, halo, -CF3, -NH2, -CN y N3;

R4 es seleccionado del grupo que consta de:

-C(=R6)R6,

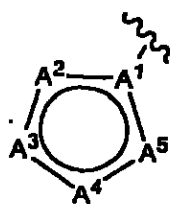
en donde:

R5 es seleccionado del grupo que consta de oxígeno, N-C=N, y NOR7,

en donde:

R7 es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, alicíclico y heteroalíclico;

R6 es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, (1C-4C)alquilo, (3C-6C)cicloalquilo, (1C-4C)alcoxilo, arilo, heteroarilo, alicíclico y heteroalíclico;

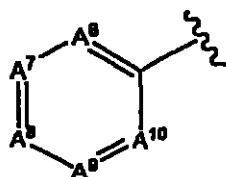


en donde:

A1 es carbono o nitrógeno;

351

A2, A3, A4 y A5 son independientemente seleccionados del grupo que consta de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre siempre y cuando al menos uno entre A1 - A5 no sea carbono, que el número total de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre en el anillo no exceda 4 y que el anillo sea aromático; los átomos de carbono en el anillo son independientemente sustituidos con una entidad seleccionada del grupo que consta de hidrógeno, (1C-4C)alquilo, (3C-6C)cicloalquilo, (1C-4C)alquilO, -CF₃, OH, -CN, halo, (1C-4C)alquilS(O)-, (1C-4C)alquilS(O)₂, NH₂SO₂-, (1C-4C)alquilNHSO₂, ((1C-4C)alquilo)₂NSO₂-, NH₂, (1C-4C)alquilNH, ((1C-4C)alquilo)₂N, (1C-4C)alquilSO₂NH, (1C-4C)alquilC(O), (3C-6C)cicloalquilC(O), (1C-4C)alquilOC(O)-, (1C-4C)alquilC(O)NH-, -C(O)NH₂, (1C-4C)alquilNHC(O)-, y (alquilo(1C-4C))₂NC(O)-, en donde cualquiera de los grupos alquilo en cualquiera de los sustituyentes puede opcionalmente ser sustituido con un grupo seleccionado de halo y -OH; si A1 es carbono y el anillo no contiene oxígeno o azufre, uno de los átomos de nitrógeno puede opcionalmente ser sustituido con una entidad seleccionada del grupo que consta de (1C-4C)alquilo, (1C-4C)AlquilS(O)₂, y -NH₂;



en donde

A6, A7, A8, A9 y A10 son independientemente seleccionados del grupo que consta de carbono, nitrógeno y $\text{>N}^+-\text{O}^-$, siempre y cuando solamente uno entre A8 - A10 a

la vez pueda ser formula $\text{>N}^+-\text{O}^-$;

los átomos de carbono en el anillo son independientemente sustituidos con una entidad seleccionada del grupo que consta de hidrógeno, (1C-4C)alquilo, (3C-6C)cicloalquilo, (1C-4C)alquilO, -CF₃, OH, -CN, halo, (1C-4C)alquilS(O)-, (1C-4C)alquilS(O)₂, NH₂SO₂-, (1C-4C)alquilNHSO₂, ((1C-4C)alquilo)₂NSO₂-, NH₂, (1C-4C)alquilNH, ((1C-4C)alquilo)₂N, (1C-4C)alquilSO₂NH, (1C-4C)alquilC(O), (3C-6C)cicloalquilC(O), (1C-4C)alquilOC(O)-, (1C-4C)alquilC(O)NH-, -C(O)NH₂, (1C-4C)alquilNHC(O)-, (alquilo(1C-4C))₂NC(O)-, y OCH₂O-, los átomos de oxígeno en el sustituyente -OCH₂O- son unidos a los átomos de carbono del anillo adyacente, en donde cualquiera de los grupos alquilo en cualquiera de los sustituyentes puede opcionalmente ser sustituido con un grupo seleccionado de halo y -OH;

R8 es hidrógeno en todos los compuestos, excepto cuando R2 y R3 son ambos F, en cuyo caso R8 es hidrógeno o F; y, el compuesto es un racemato que tiene la estereoquímica relativa mostrada o es sustancialmente enantioméricamente puro y tiene la estereoquímica absoluta mostrada.

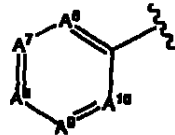
En una realización de este invento, R1 es -F.

En una realización de este invento, R2 y R3 son independientemente seleccionados del grupo que consta de Cl y F.

En una realización de este invento, R8 es hidrógeno.

En una realización de este invento, R4 es $-C(=R5)R6$ en donde R5 y R6 son tal como se definieron antes.

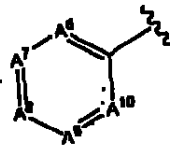
En una realización de este invento, R4 es $CH_3C(O)-$;



En una realización de este invento, R4 es en donde:

A6, A7, A8, A9 y A10 son tal como se definieron anteriormente, y, cualquiera entre A6 - A10 que es carbono es substituido con una entidad que es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, $-NH_2$, halo, $-CN$, (1C-4C)alquilo-, (1C-4C)alquiloC(O)-, (1C-4C)alquilS(O)-, (1C-4C)alquilS(O) $_2$ -, NH_2SO_2 -, (1C-4C)alquilSO $_2NH$ -, (1C-4C)alquilNHSO $_2$ -, ((1C-4C)alquilo) $_2NSO_2$ -, en donde cualquiera de los grupos alquilo en cualquiera de los sustituyentes puede opcionalmente ser substituido con halo o $-OH$.

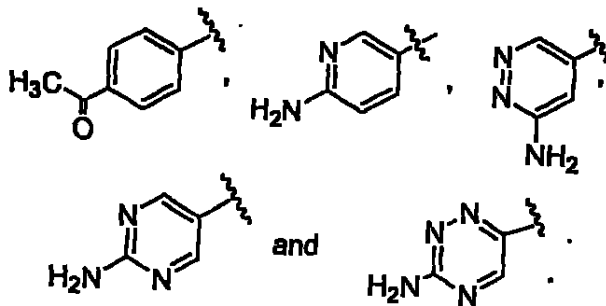
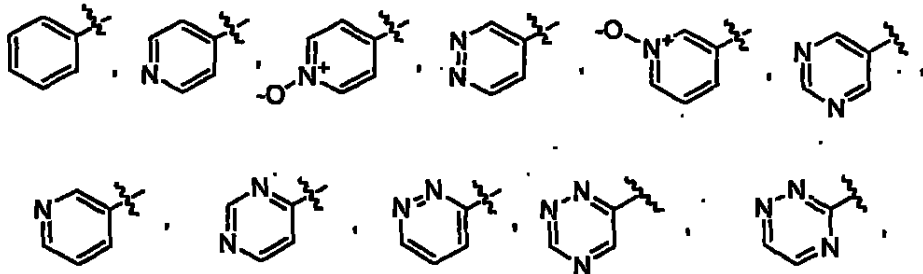
En una realización de este invento, R4 es y uno, dos o tres de A6 -



A10 es/son nitrógeno; y,

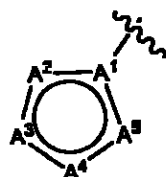
uno o dos de los restantes átomos de carbono en el anillo es/son opcionalmente substituidos con $-NH_2$, todos los demás átomos en el anillo no son substituidos.

En una realización actualmente preferida de este invento, R4 es seleccionado del grupo que consta de:

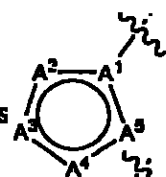


783
633

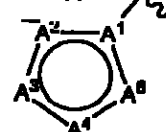
En una realización de este invento, R4 es tal como se definió anteriormente.



En una realización de este invento, R4 es y todos los átomos de carbono y átomos de nitrógeno no son sustituidos

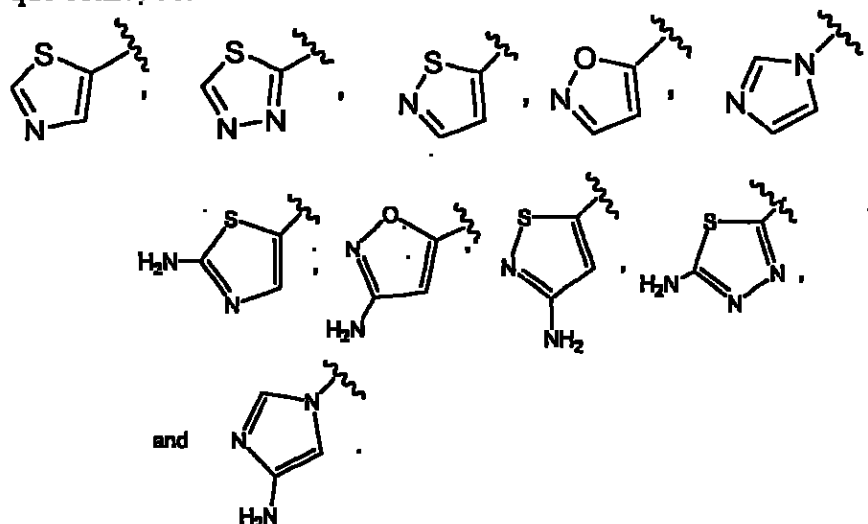


En una realización de este invento, R4 es y uno entre A2 - A5 que es

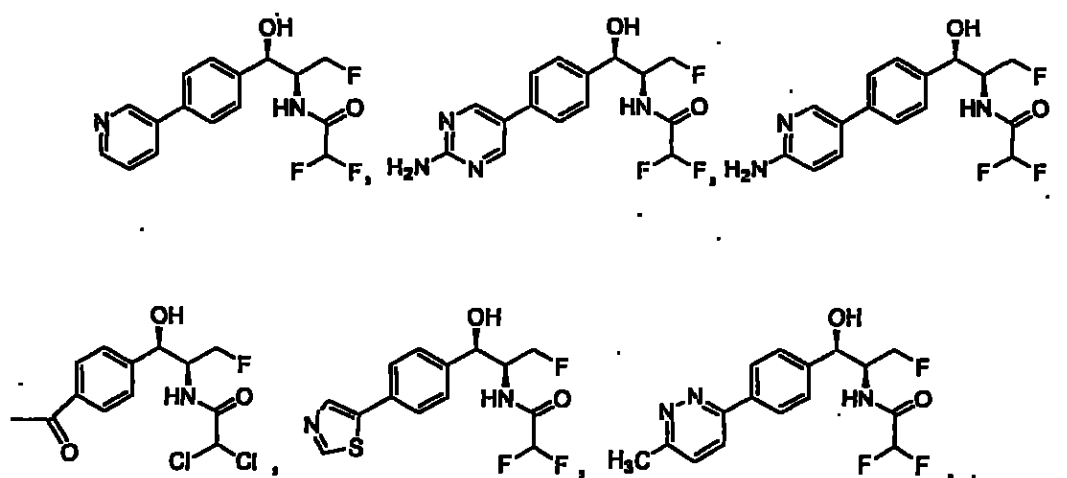


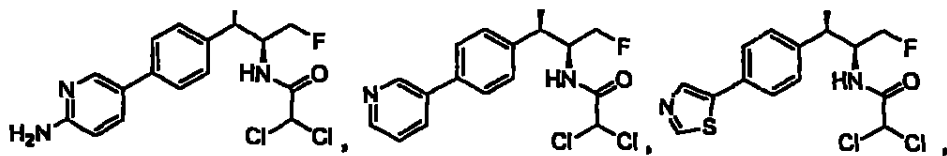
carbono es sustituido con un grupo -NH₂, todos los demás átomos de carbono y, si es aplicable, de nitrógeno en el anillo no son sustituidos.

En una realización actualmente preferida de este invento, R4 es seleccionado del grupo que consta de:

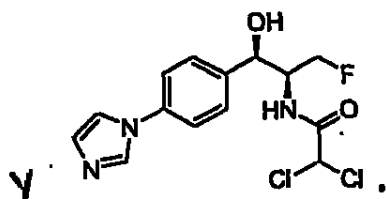
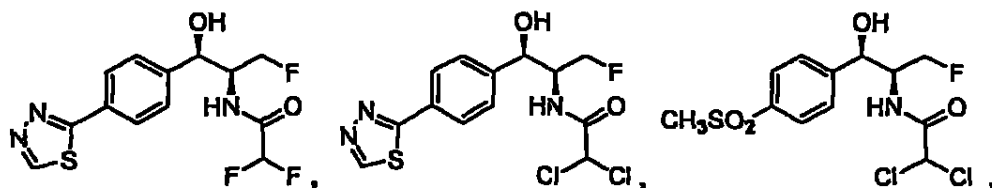
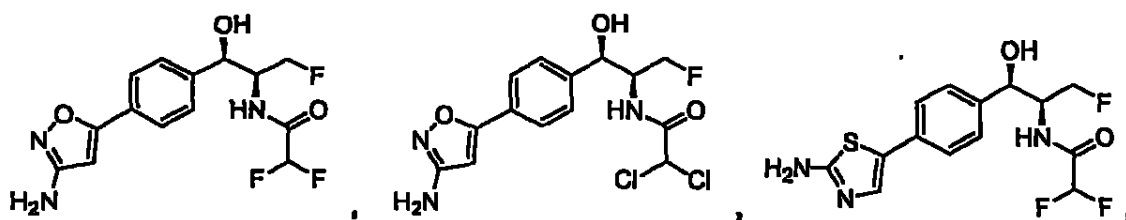
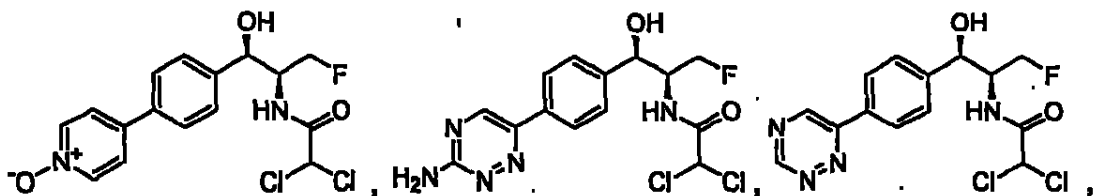
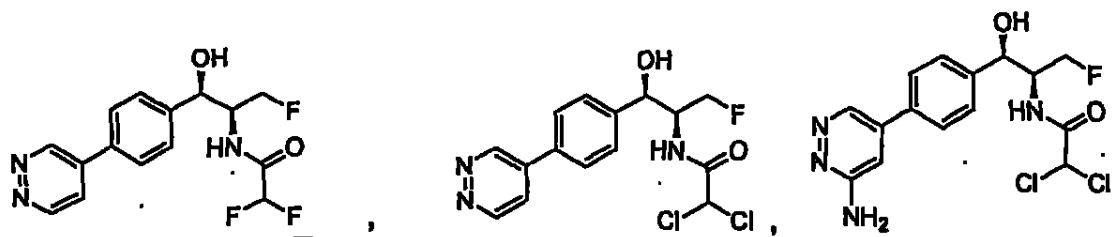


Una realización actualmente preferida de este invento es un compuesto seleccionado del grupo que consta de:





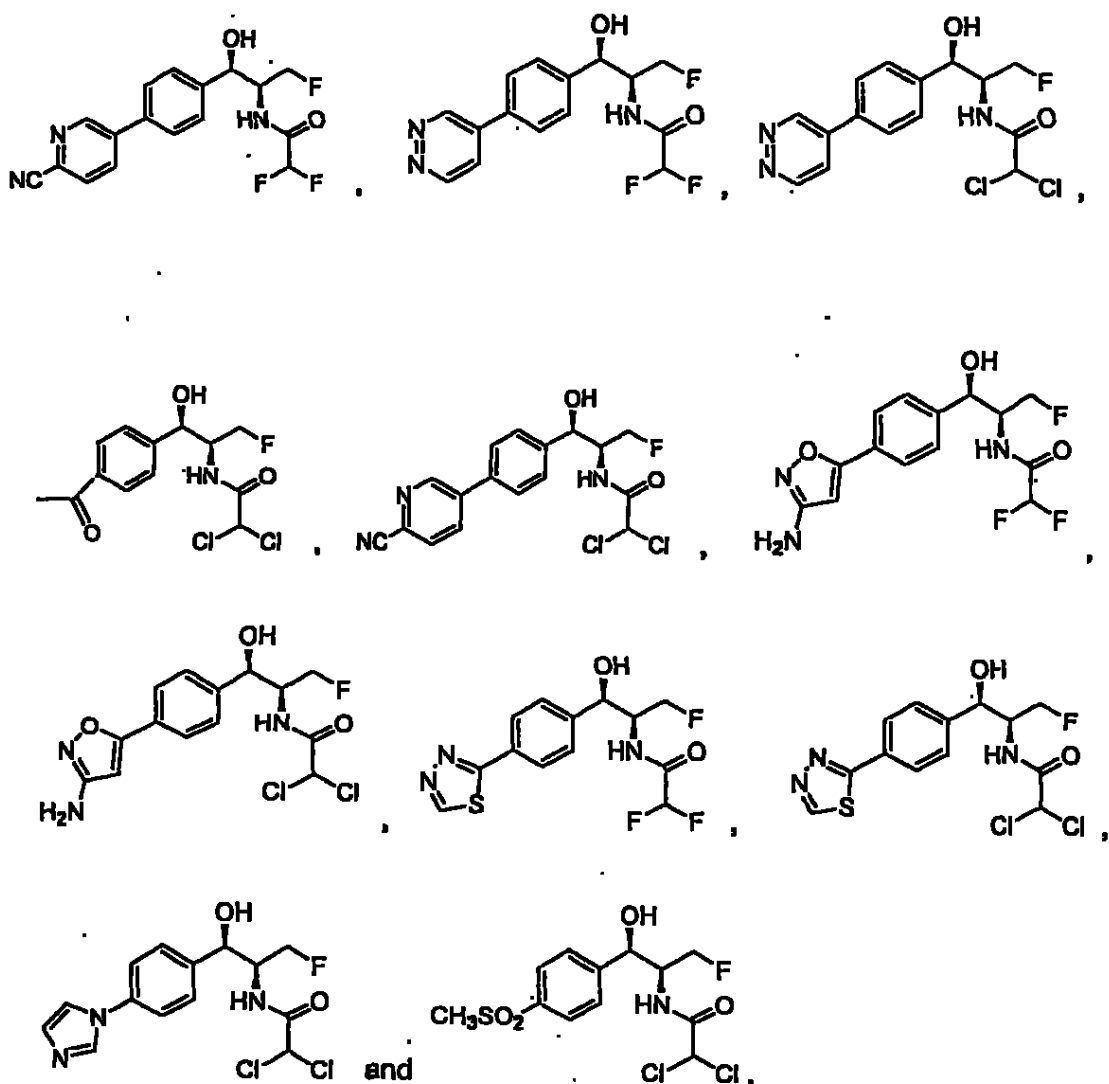
352
354



en donde el compuesto es un racemato que tiene la estereoquímica relativa mostrada o es sustancialmente enantioméricamente puro y tiene la estereoquímica absoluta mostrada.

Una realización actualmente particularmente preferida de este invento es un compuesto seleccionado del grupo que consta de:

355



en donde el compuesto es un racemato que tiene la estereoquímica relativa mostrada o es sustancialmente enantioméricamente puro y tiene la estereoquímica absoluta mostrada.

En otra realización particularmente preferida de éste invento, el compuesto en la presente es sustancialmente enantiomericamente puro y tiene una configuración absoluta 1-(R)-2-(S).

Una realización de este invento es un método para tratar o prevenir una infección bacteriana, que comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto.

En una realización de este invento, la infección bacteriana es producida por una bacteria del género *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Bacterioides*, *Aeromonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Actinobacillus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Edwardsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bordetella*, *Proteus*, o *Mannheimia*.

En una realización de este invento la infección bacteriana es producida por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Fusobacterium*

208
A 356

necrophorum, Bacterioides melanogenicus, Actinobacillus pleuropneumoniae, Streptococcus suis, salmonella choleraesuis, Mycoplasma bovis, Mycoplasma hyopneumoniae, Mycoplasma hyorhinis, Mycoplasma gallisepticum, Edwardsiella ictaluri, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, o Aeromonas salmonicida.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

Breve descripción de las tablas

La Tabla 1 muestra estructuras de compuestos representativos de este invento. La tabla y los compuestos en la misma no pretenden ni se deben interpretar como limitación de este invento en forma alguna.

La Tabla 2 es una lista de los microorganismos contra los cuales los compuestos de este invento fueron probados. La lista no pretende ni se debe interpretar como una limitación del alcance del invento en forma alguna.

Definiciones

Como se utiliza en la presente, "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se utiliza en la presente, "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado (no contiene enlaces múltiples) alifático (sistema pi-electrónico no deslocalizado) (conteniendo si no es substituido solamente carbono e hidrógeno). La designación (n1C-n2C)alquilo, en donde n1 y n2 son tenores entre 1 - 6, se refiere a un alquilo cadena lineal o cadena ramificada que comprende entre n1 y n2 átomos de carbono. Por ejemplo, (1C - 4C)alquilo se refiere a CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, CH₃CH(CH₃)-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)-, o (CH₃)₃C-. El grupo alquilo puede ser substituido o no substituido con una o más fracciones seleccionadas del grupo que consta de halo, OH, OCH₃, y -C≡N.

Como se utiliza en la presente, "cicloalquilo" se refiere a un anillo multicíclico fusionado o cíclico constituido enteramente de carbonos, el cual aunque puede contener uno o más enlaces dobles, mantiene un carácter esencialmente alifático; es decir, los enlaces dobles no interactúan para formar un sistema pi-electrónico deslocalizado alrededor del anillo. Para propósitos de este invento, el anillo puede contener hasta 7 átomos de carbono. La designación (3C-6C)cicloalquilo se refiere a anillos de 3, 4, 5, y 6 miembros enteramente de átomos de carbono. Como se utiliza en la presente, "fusionado" significa que dos grupos cicloalquilo comparten al menos un átomo cíclico entre estos. Por lo tanto, compuestos tales como spiro[4,4]nonano son considerados "fusionados" para los propósitos de este invento. Más comúnmente, los anillos fusionados comparten dos átomos de carbono cíclicos adyacentes. Un ejemplo de tal sistema fusionado es decalina. Un anillo de cicloalquilo puede ser substituido o no substituido con una fracción seleccionada del grupo que consta de -OH, -OCH₃, halo y -C≡N.

Como se utiliza en la presente, "arilo" se refiere a un anillo de seis miembros enteramente de carbono o dos anillos de seis miembros fusionados, el anillo o anillos fusionados con un sistema pi-electrónico deslocalizado. Por "fusionado" se entiende que cada anillo del sistema comparte dos átomos de carbono cíclicos adyacentes con al menos otro anillo. Un anillo de arilo puede ser substituido o no substituido con uno o más fracciones seleccionadas del grupo que consta de -OH, -OCH₃, halo y -C≡N.

Como se utiliza la presente, "heteroarilo" se refiere a un anillo de cinco miembros o seis miembros o a dos anillos, es decir dos anillos de cinco miembros, dos anillos de seis miembros o un anillo de cinco miembros y un anillo de seis miembros fusionados juntos en donde el anillo o el anillo fusionado tiene un sistema pi-eletrónico deslocalizado. Si un anillo es de seis miembros, este debe constar solamente de carbono y nitrógeno y puede contener entre 1 y 4 átomos de nitrógeno. Presión anillo es de cinco miembros, este debe contener un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre y puede contener uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno. Un anillo de cinco miembros con un círculo en el centro indica que el anillo es heteroaromático. El círculo es utilizado para enfatizar el hecho que la ubicación de enlaces dobles que participan en la composición del anillo heteroaromático no es estática, en cambio dependerá de la naturaleza de los átomos que forman el anillo, es decir, si son carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre y que grupos, si los hay, están unidos a los mismos. La estructura actual de cualquier heteroaromático de cinco miembros será inmediatamente manifiesta a aquellos con experiencia en el estado de la técnica una vez que los átomos cíclicos son designados. Con respecto a grupos heteroaromáticos, el termino fusionado tiene el mismo significado que en el caso de grupos arilo. Un grupo heteroarilo puede ser substituido o no substituido con cualquiera las fracciones descritas anteriormente con respecto a grupos arilo.

Como se utiliza en la presente, "heteroalíclico" se refiere a un sistema cíclico o cíclico fusionado que contiene átomos seleccionados del grupo que consta de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre pero sin sistema pi-electrónico deslocalizado. "Fusionado" tiene el mismo significado divulgado con respecto a anillos de cicloalquilo. Igualmente, un anillo heteroalíclico puede ser substituido o no substituido con las mismas fracciones descritas anteriormente para anillos de cicloalquilo.

Cuando quiera que un átomo de carbono cíclico es declarado como "no substituido," se entiende que cualquier valencia sin llenar es en realidad ocupadas por átomos de hidrógeno. Igualmente, si un átomo de nitrógeno cíclico es capaz de ser adicionalmente substituido y es declarado como no substituido, significa que el nitrógeno está unido a un átomo de hidrógeno.

Como se utiliza en la presente, "estereoquímica absoluta" se refiere al posicionamiento exacto de substituyentes en el espacio tridimensional tal como se determinó mediante las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, la aplicación de estas es bien conocida por aquellos con experiencia en el estado la técnica.

Como se utiliza en la presente, "enantiomero" se refiere a una de las dos configuraciones estereoquímicas absolutas de una molécula que rota la luz polarizada plana en una dirección o la otra (es decir, en dirección contraria a las manecillas del reloj desde su eje original, convencionalmente llamada "izquierda," o en dirección de las manecillas del reloj, convencionalmente conocida como "derecha"). Por "substancialmente enantiomericamente puro" se entiende que el compuesto consta de más de 90% del enantiomero, preferiblemente más de 95%, y lo más preferiblemente más del 99%.

Como se utiliza en la presente, un "racemato" se refiere a una mezcla 1:1 de los dos enantiomeros de un compuesto. Las mezclas racémicas son designadas por un indicador (+/-). Compuestos substancialmente enantiomericamente puros son mostrados sin el indicador.

Como se utiliza en la presente, "paciente" se refiere a aves, reptiles, peces, moluscos, y mamíferos. En particular se refiere a aves tales como, sin limitación, pollos y pavos, peces tales como, sin limitación, salmón, trucha, bagre y pez de cola amarilla,

mamíferos tales como, sin limitación, gatos, perros, conejos, ovejas, vacas, cerdos, caballos y cabras y seres humanos.

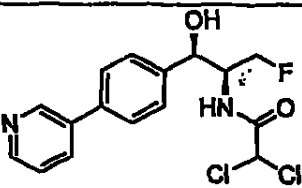
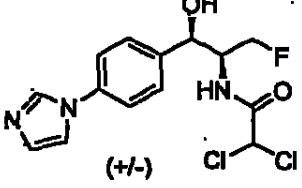
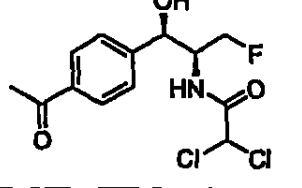
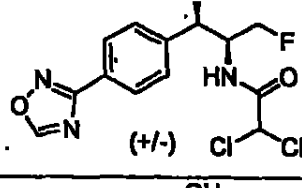
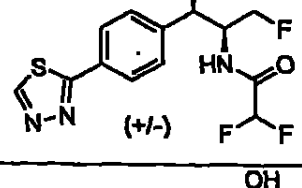
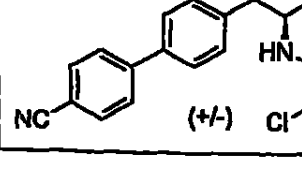
Discusión

Se espera que los compuestos de este invento sean útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes.

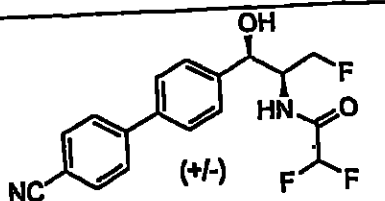
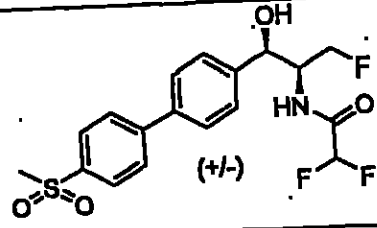
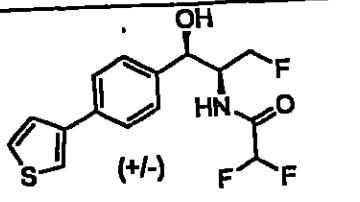
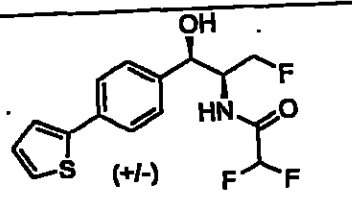
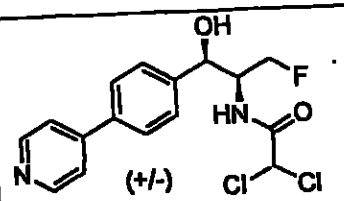
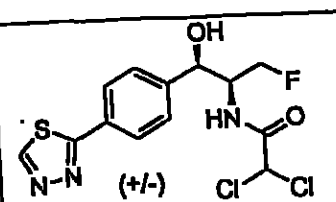
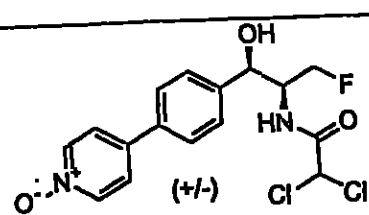
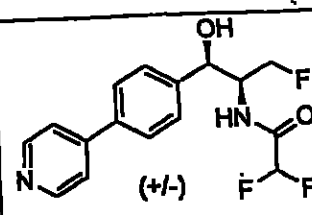
Compuestos

Los compuestos del presente invento son divulgados generalmente en el resumen anterior. Compuestos de ejemplo de este invento son mostrados en la tabla 1. Ni la tabla ni los compuestos expuestos pretenden limitar el alcance de este invento de ninguna forma.

TABLE 1

Compound #	Structure
28	
29	
41	
47	
48	
49	

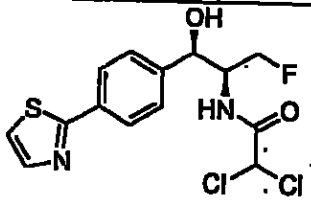
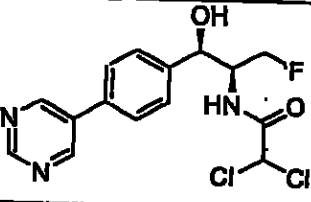
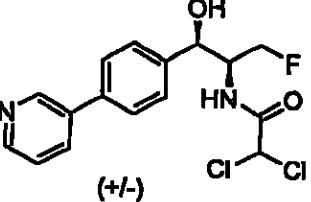
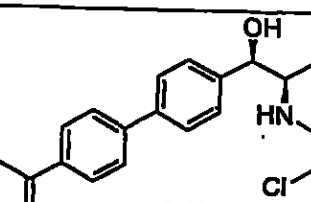
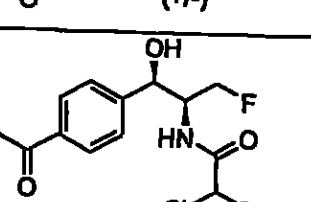
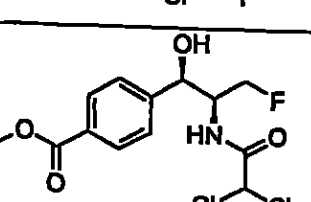
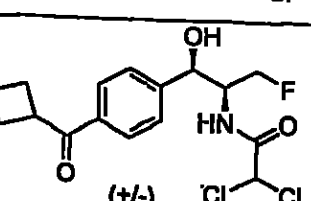
267
359

50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

362
13 360

58	(+/-)
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

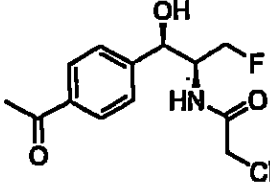
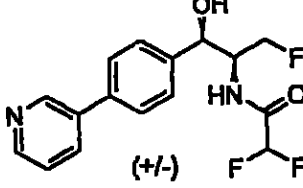
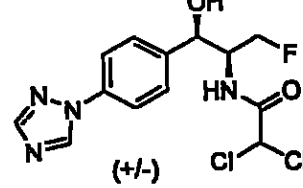
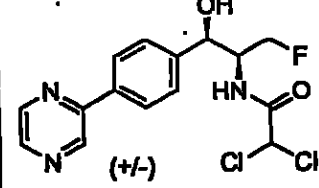
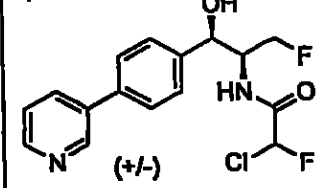
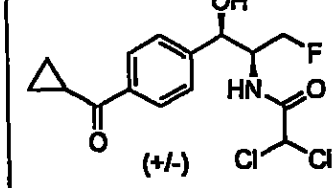
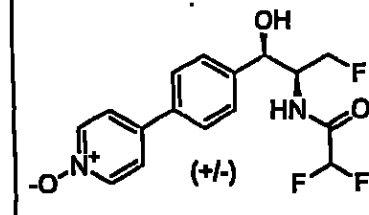
385
H1361

66	 <chem>ClC(Cl)C(=O)N[C@H](CO)c1ccc(cc1)c2cc[nH]s2</chem>
67	 <chem>ClC(Cl)C(=O)N[C@H](CO)c1ccc(cc1)c2ccncn2</chem>
68	 <chem>ClC(Cl)C(=O)N[C@H](CO)c1ccc(cc1)c2ccncc2</chem> (+/-)
69	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)[C@H](O)[C@@H](CO)NC(=O)C(Cl)Cl</chem> (+/-)
71	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)[C@H](O)[C@@H](CO)NC(=O)C(Cl)F</chem>
72	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)[C@H](O)[C@@H](CO)NC(=O)C(Cl)Cl</chem>
73	 <chem>ClC(Cl)C(=O)N[C@H](CO)c1ccc(cc1)C(=O)C2CCC2</chem> (+/-)

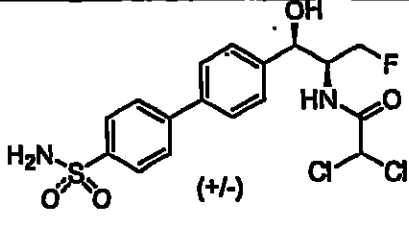
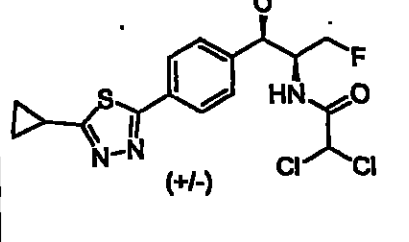
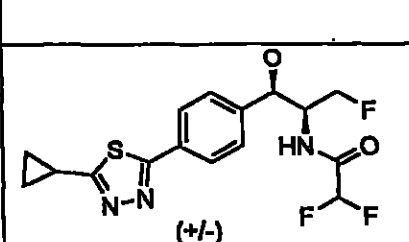
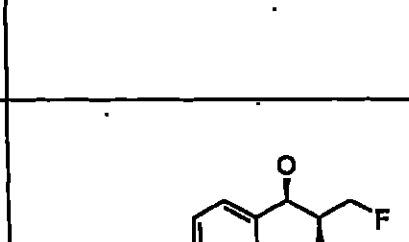
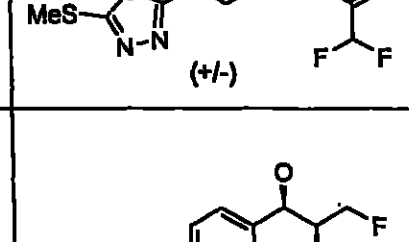
364
362

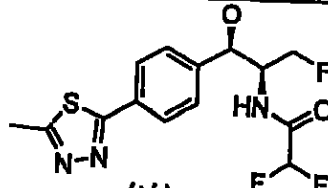
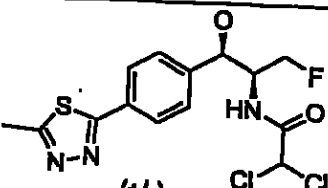
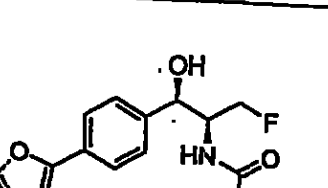
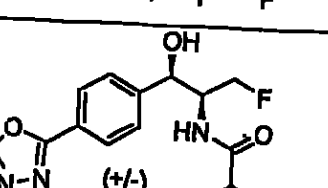
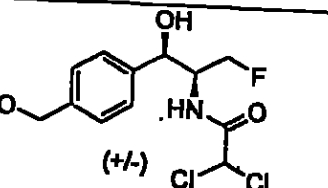
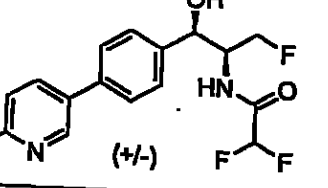
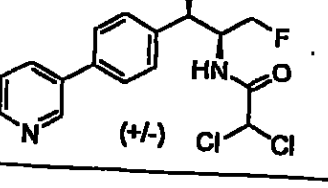
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

363

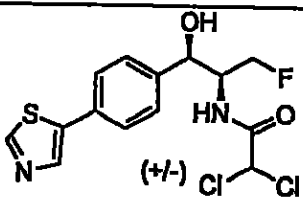
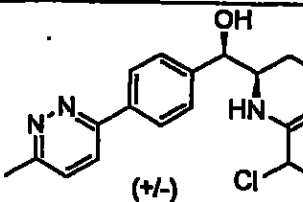
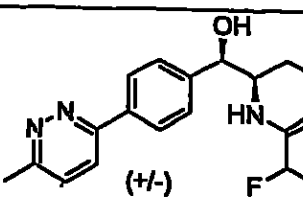
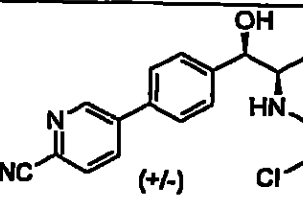
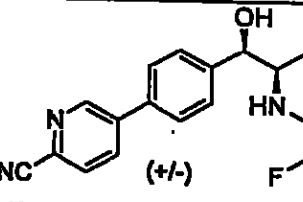
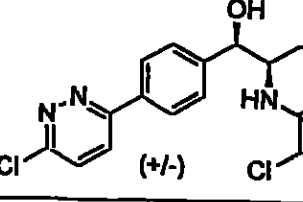
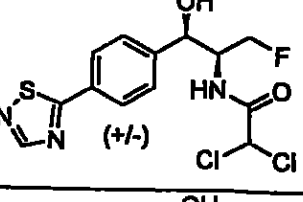
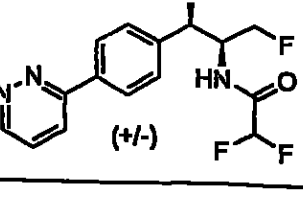
81	
82	
84	
85	
86	
91	
92	
93	

362
 19/364

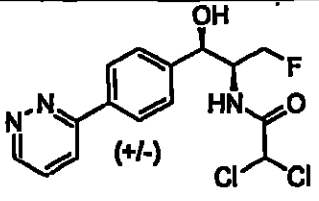
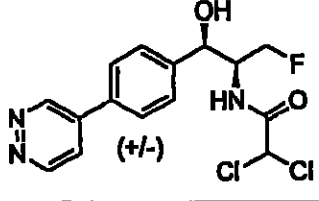
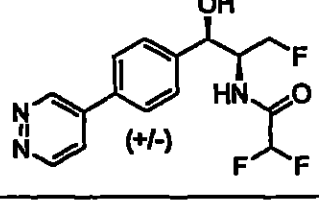
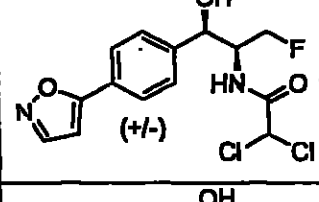
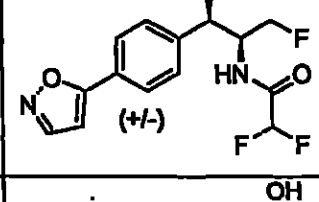
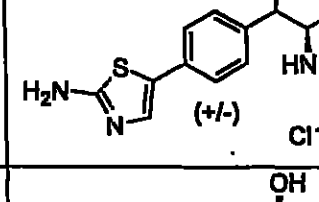
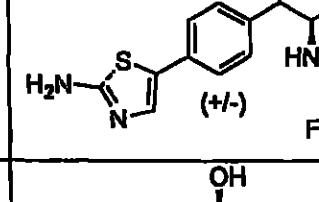
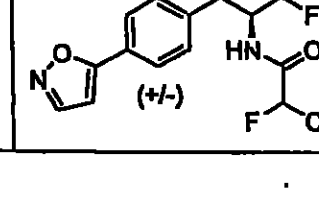
	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)[C@H](O)[C@@H](NC(=O)C(Cl)Cl)CF</chem> (+/-)
94	 <chem>C1CC1c2nn(s2)-c3ccc(cc3)-c4ccc(cc4)C(=O)[C@H](NC(=O)C(Cl)Cl)CF</chem> (+/-)
95	 <chem>C1CC1c2nn(s2)-c3ccc(cc3)-c4ccc(cc4)C(=O)[C@H](NC(=O)C(F)F)CF</chem> (+/-)
97	 <chem>CSc1nn(s1)-c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C(=O)[C@H](NC(=O)C(F)F)CF</chem> (+/-)
98	 <chem>CS(=O)(=O)c1nn(s1)-c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C(=O)[C@H](NC(=O)C(F)F)CF</chem> (+/-)
100	

	 (+/-)
101	 (+/-)
106	 (+/-)
107	 (+/-)
109	 (+/-)
110	 (+/-)
111	 (+/-)

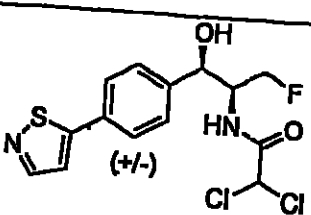
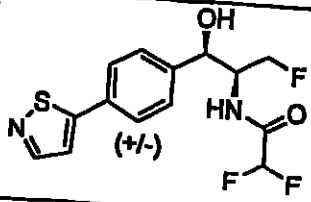
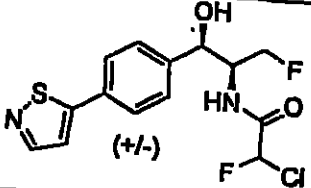
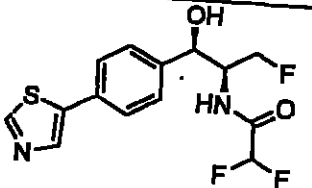
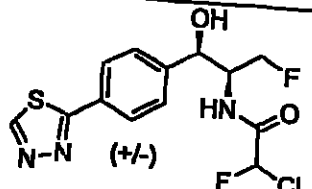
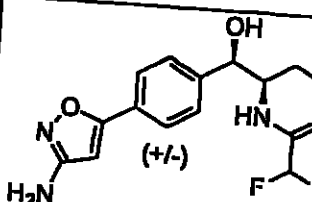
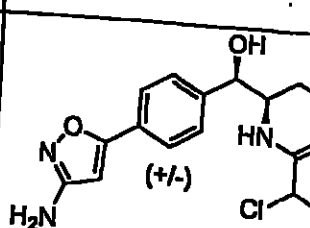
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

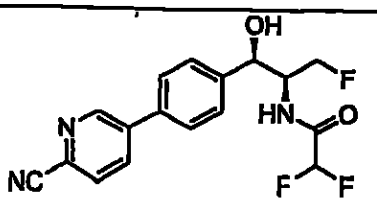
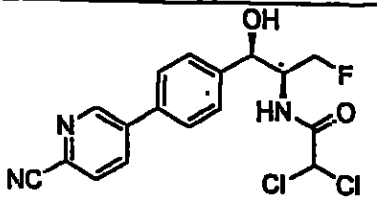
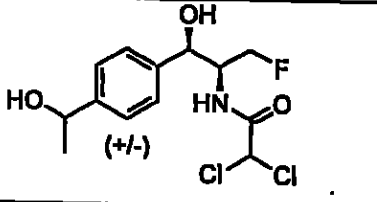
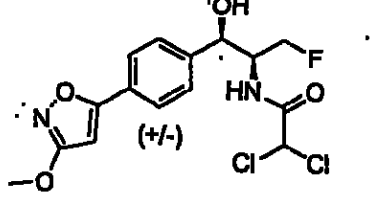
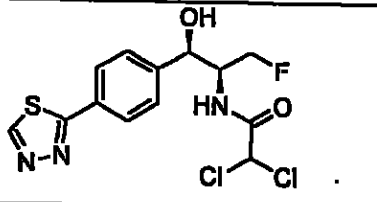
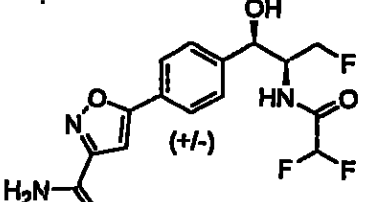
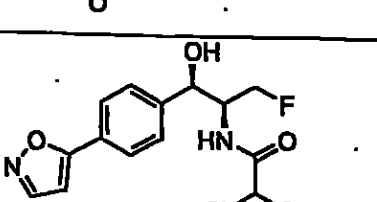
370
368

128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

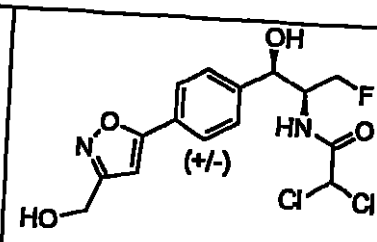
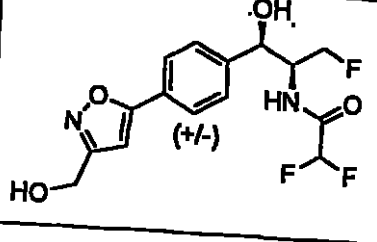
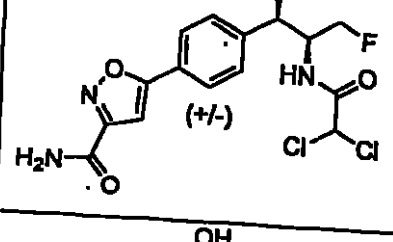
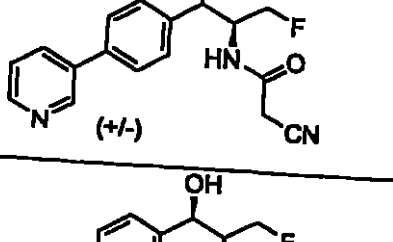
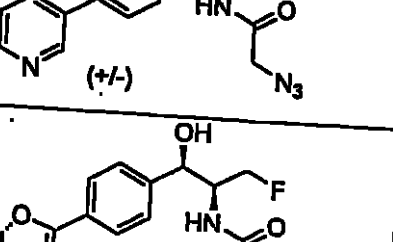
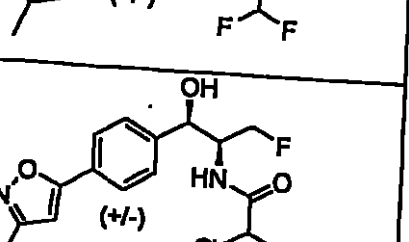
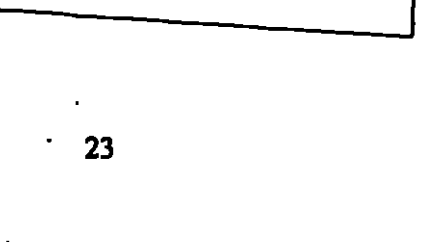
377
22
369

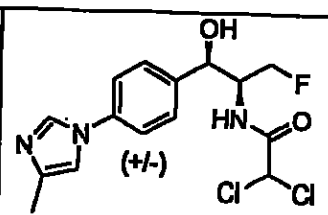
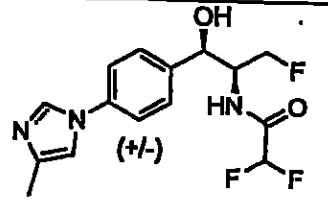
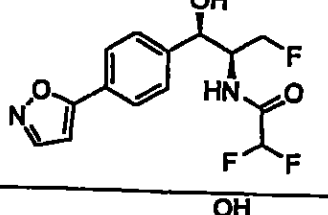
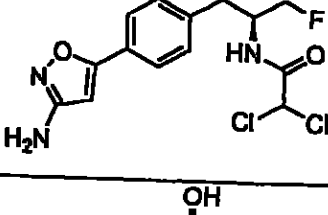
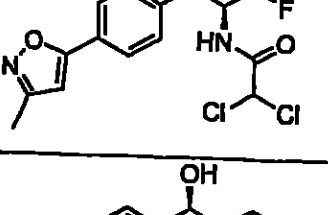
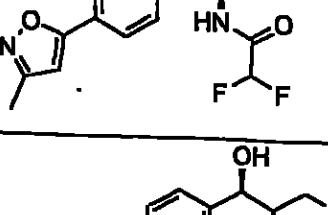
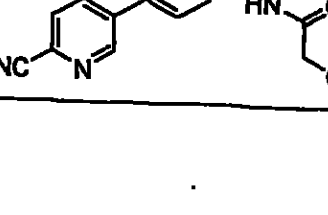
136	 <chem>ClC(Cl)C(=O)NC[C@H](O)(Cc1ccc(cc1)S2=CN=CC=C2)CF</chem> (+/-)
137	 <chem>FCC(=O)NC[C@H](O)(Cc1ccc(cc1)S2=CN=CC=C2)CF</chem> (+/-)
138	 <chem>FCC(=O)NC[C@H](O)(Cc1ccc(cc1)S2=CN=CC=C2)C(F)Cl</chem> (+/-)
139	 <chem>FCC(=O)NC[C@H](O)(Cc1ccc(cc1)S2=CN=CC=C2)CF</chem> (+/-)
140	 <chem>FCC(=O)NC[C@H](O)(Cc1ccc(cc1)S2=CN=CC=C2)C(F)Cl</chem> (+/-)
141	 <chem>FCC(=O)NC[C@H](O)(Cc1ccc(cc1)N2C=NC(=O)O2)CF</chem> (+/-)
142	 <chem>ClC(Cl)C(=O)NC[C@H](O)(Cc1ccc(cc1)N2C=NC(=O)O2)CF</chem> (+/-)

372
93
310

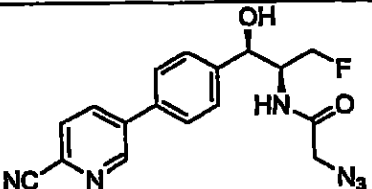
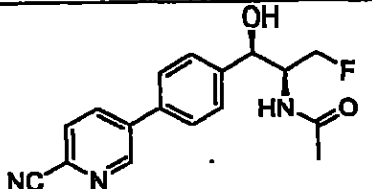
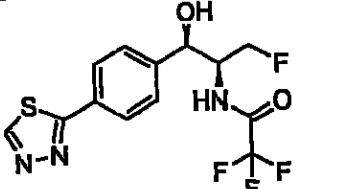
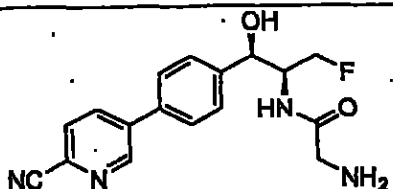
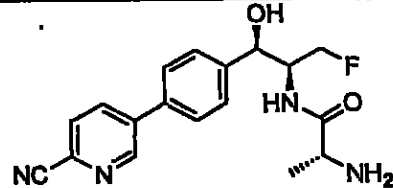
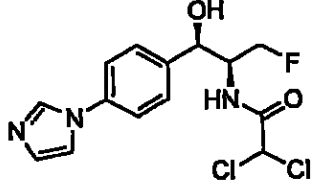
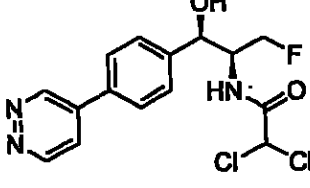
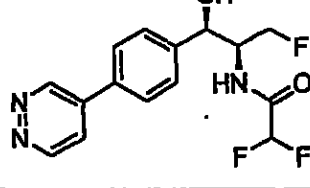
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

273
271

150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

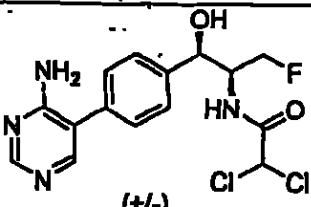
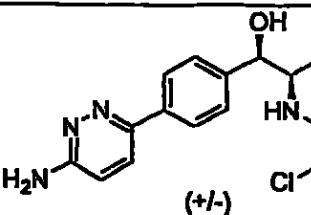
157	 <chem>C1=CN=C(C1)c2ccc(cc2)[C@H](O)C(F)CClC(=O)NCCF</chem>
158	 <chem>C1=CN=C(C1)c2ccc(cc2)[C@H](O)C(F)CC(F)F(=O)NCCF</chem>
159	 <chem>c1cc(ccc1O1N=CO1)[C@H](O)C(F)CC(F)F(=O)NCCF</chem>
160	 <chem>Nc1cc(ccc1O1N=CO1)[C@H](O)C(F)CClC(=O)NCCF</chem>
161	 <chem>Cc1cc(ccc1O1N=CO1)[C@H](O)C(F)CClC(=O)NCCF</chem>
162	 <chem>Cc1cc(ccc1O1N=CO1)[C@H](O)C(F)CC(F)F(=O)NCCF</chem>
163	 <chem>N#Cc1ccncc1[C@H](O)C(F)CC#CC(=O)NCCF</chem>

275
76 323

164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

278
374

172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

179	 (+/-)
180	 (+/-)

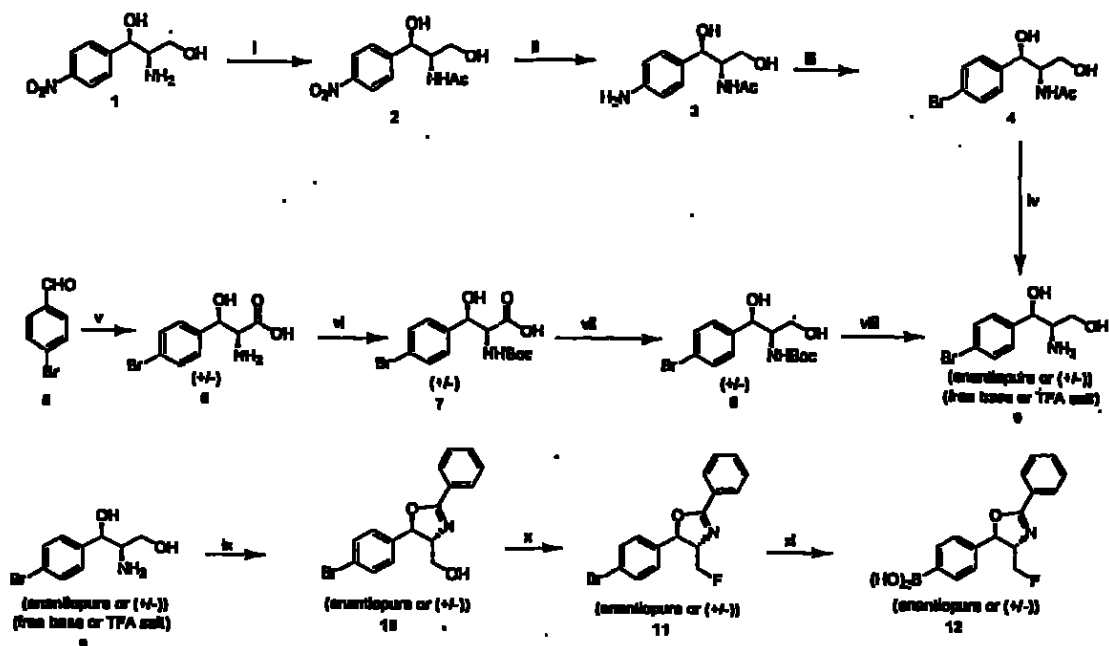
Síntesis

Se prepararon compuestos intermedios en forma enantioméricamente pura, comenzando con base de cloranfenicol comercialmente disponible (1), o como mezclas racémicas mediante la condensación de p-bromobenzaldehído con glicina bajo condiciones básicas. Por la síntesis enantioméricamente pura de los compuestos intermedios tales como 9, la base de cloranfenicol fue convertida en el compuesto 3 (Rebstock, M.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2458; Evans, D.D., *J. Chem. Soc.*, 1954, 1687; Morris, D. S. y Smith, S. D., *J. Chem. Soc.*, 1954, 1680). El compuesto 3 fue sometido a la reacción de Sandmeyer después de la cual el grupo protector de acetato fue removido bajo condiciones ácidas para proporcionar el compuesto 9 enantioméricamente puro.

Alternativamente, el p-bromobenzaldehído (5) puede ser convertido en (d/l)-treo-p-bromofenilglicina (6, Esquema 1), (Bolhoffer, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76 1322; Herbert, R. B.; Wilkinson, B. Ellames, G. J. *Can. J. Chem.* 1994, 72, 114), el cual puede ser protegido N-Boc derivado 7 y luego reducido en dos pasos: la activación con DCC y N-hidroxisuccinimida seguido por el tratamiento con NaBH₄ para proporcionar el compuesto 8. El compuesto 9 puede ser aislado como su sal TFA o como la base libre. La introducción regioselectiva de fluor es realizada mediante la protección de la amina y el grupo hidroxilo benílico como oxazolina de fenilo 10 seguido por fluorinación con trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) o trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (Lal, G. S., *J. Org. Chem.*, 1999, 64 7048) para proporcionar el compuesto 11. El compuesto 11 es utilizado en la reacción de acople cruzado de Suzuki para la síntesis de derivados de biarilo. El otro socio Suzuki, un ácido borónico de arilo tal como 12, puede ser preparado como se muestra y se puede hacer reaccionar con haluros de arilo.

378
7/3/16

Esquema 1

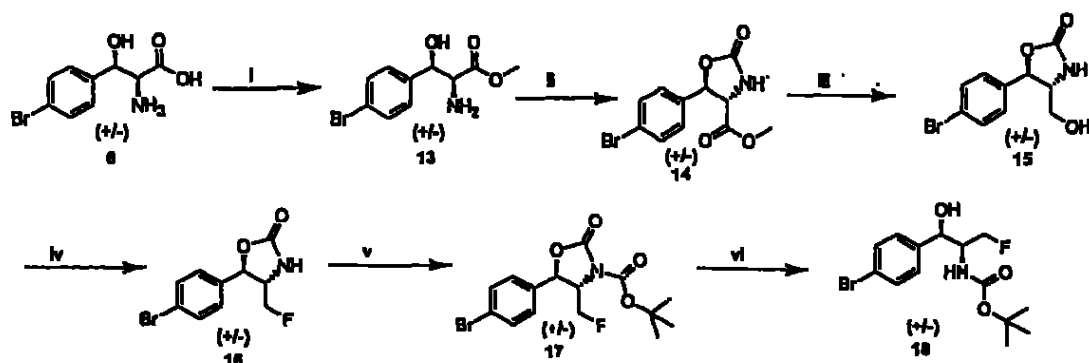


i) Ac₂O neat; ii) H₂(g), 10% Pd/C; iii) NaNO₂/aq. HBr, 0 °C, then CuBr₂/aq. HBr; iv) 10% H₂SO₄, Δ, then NaOH workup; v) NaOH, glycine, then aq. HCl, then NH₄OH; vi) BzOC₂, dioxane, water; vii) DCC, HOBT then NaBH₄, THF then H₂O; viii) TFA then NaOH workup; ix) ethylbenzothioate hydrochloride, Et₃N; x) DAST or [bis(2-methoxyethyl)amino]sulfur trifluoride, -78 °C to room temperature; xi) first n-BuLi at -78 °C, then B(OMe)₃, -78 °C to room temperature.

Las condiciones para la remoción del grupo protector de feniloxazolina probaron ser incompatibles con muchos grupos funcionales en la posición-p de anillo aromático. Por lo tanto, un nuevo grupo protector fue desarrollado con base en métodos de literatura (Esquema 2; Jommi, G., *Gazz. Chim. Ital.*, 1986, 116:485). La fenilserina 6 fue convertida en éster de metilo 13, el cual fue protegido como oxazolidinona 14, la cual a su vez fue reducida con NaBH₄ a 15. La fluorinación con DAST o trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre proporcionó el compuesto intermedio 16, el cual no dió rendimientos de la reacción de Suzuki consistentemente buenos. Por lo tanto, el compuesto 16 fue convertido en el compuesto 17. La escisión del grupo protector de oxazolidinona fue facilitada mediante la introducción de un grupo Boc (Grehn, L., *Acta Chem. Scand. B.* 1986, 40, 745) seguido por escisión catalizada con base para proporcionar el compuesto 18 (Ishizuka, T. y Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 4185; Jommi, G., *Gazza. Chim. Ital.*, 1988, 118:75).

373
377

Esquema 2



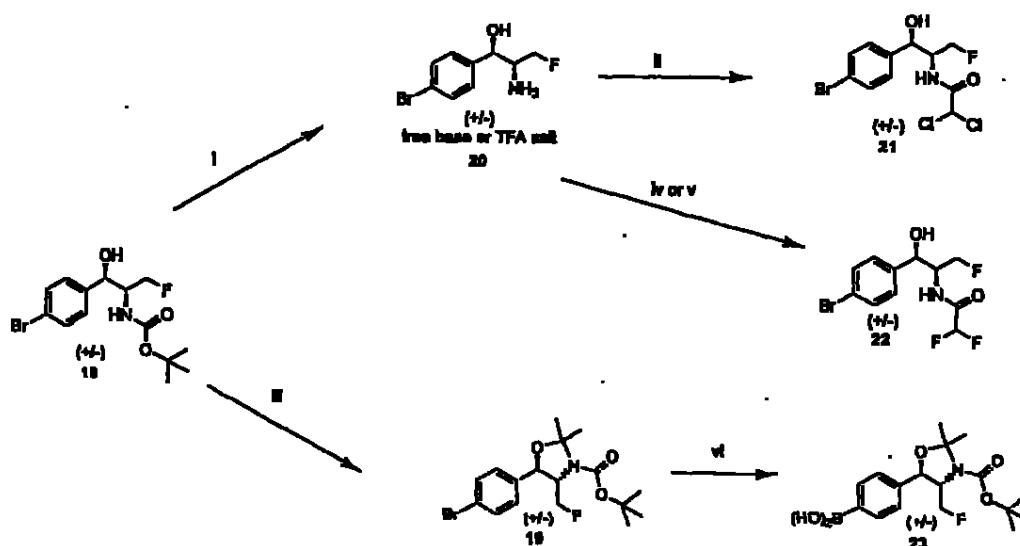
i) HCl, MeOH 0 °C to room temperature 18 h, then reflux 18 h; ii) CDI, Et₃N, THF/1,2-dichloroethane; iii) NaBH₄, MeOH 0 °C; iv) DAST or (bis(2-methoxyethyl)amino)sulfur trifluoride -78 °C 10 min then room temperature until complete; v) Boc₂O, DMAP, MeCN; vi) Ca₂CO₃, MeOH.

El compuesto 18 fue protegido como derivado de isopropilideno 19, el cual fue convertido en ácido borónico 23 (Esquema 3). Los compuestos 18, 19, 22 y 23 fueron utilizados en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. El compuesto 23 proporcionó la mayor versatilidad puesto que este pudo ser acoplado de manera cruzada con cualquier bromuro de arilo o yodo y los grupos protectores podían ser fácilmente removidos bajo condiciones suaves. El compuesto 22 fue atractivo como un socio de acoplamiento cruzado Suzuki puesto que las reacciones de acoplamiento produjeron los analogos de florfenicol deseados directamente sin necesidad de desprotección y dihaloacetilación. Sin embargo, los rendimientos de acoplamiento cruzado con 22 no fueron menores que aquellos con 23. Los acoplamientos cruzados utilizando 21 proporcionaron los productos deseados contaminados con análogos de acetato y monocloroacetato.

El compuesto racémico 20 fue espectroscópicamente idéntico a una muestra sintetizada a partir del compuesto 11 semi-sintético mediante depuración hidrolítica y crecimiento básico. Esto proporcionó la prueba inequívoca que la condensación de fenilserina 6 procedió con la *trans* o *syn* estereoselectividad relativa apropiada.

38
38

Esquema 3

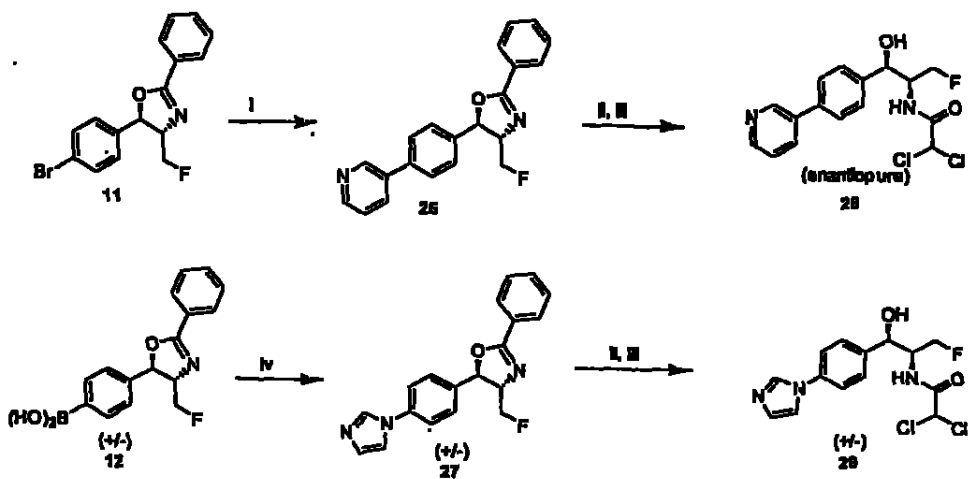


I) 8:1 TFA, H₂O, then NaOH work-up if free-base is desired; II) methyl dichloroacetate, Et₃N, MeOH, Δ; III) 2-methyl-2-propene, *p*-TsOH/H₂O; IV) methyl difluoroacetate, Et₃N, MeOH, Δ; V) difluoroacetyl chloride, Et₃N, followed by 1:2:1 Et₃N, MeOH, H₂O; VI) first *n*-BuLi at -78 °C, then B(OMe)₃, -78 °C to room temperature.

Los compuestos 11 y 12 fueron utilizados para preparar los compuestos 28 y 29 (Esquema 4). El compuesto 11 fue acoplado con ácido borónico de 3-piridina bajo condiciones de Suzuki bifásicas estándares para proporcionar el compuesto intermedio 26 protegido. El producto de acoplamiento cruzado N-C 27 fue preparado según los métodos recientemente reportados de Lam y colegas (Lam, P. Y. S., Synlett, 2000, 674; Lam, P. Y. S., *Tetrahedron, Lett.*, 1998, 39, 2941; Lam, P. Y. S., *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 3415). Tanto 26 como 27 fueron desprotegidos y dicloroacetilados para

3238
379

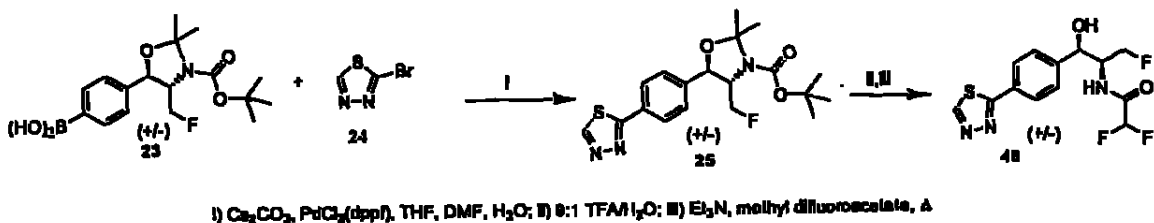
Esqueina 4



l) *m*-pyridine benzoic acid, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, H_2O , Δ ; 2) 5 N aqueous HCl, seal tube 100°C then basic work-up; 3) methyl dichloroacetate, Et_3N , MeOH, Δ ; 4) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, pyr., CH_2Cl_2 , room temperature, open to air, 48 h.

El compuesto 23 y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (24) fueron hechos reaccionar para proporcionar 48 (Esquema 5). El acoplamiento cruzado de Suzuki proporcionó el heterobiarilo 25. El compuesto 25 fue desprotegido con 9:1 TFA/H₂O, el cual removió los grupos Boc e isopropilideno simultáneamente, y luego fue difluoroacetilado para proporcionar 48.

Esquema 5

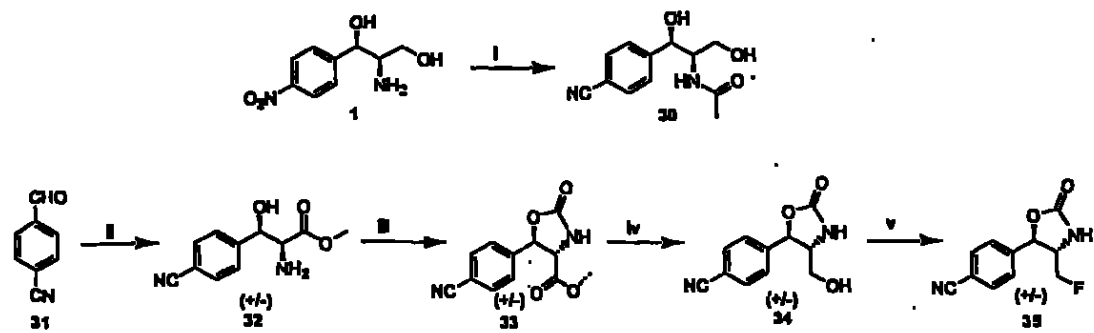


Mientras los grupos funcionales de p-bromo de derivados tales como 11 y los correspondientes ácidos borónicos tales como 12 la tienen utilidad sustancial como intermedios sintéticos a análogos de florfenicol, los compuestos p-ciano también sirvieron como intermedios importantes. Utilizando los métodos de la literatura (Morris, D. S.; Smith, S. D., anterior), los intermedios tales como 30 han sido

382
380

preparados en forma enantiomericamente pura (Esquema 6). Grandes cantidades del intermedio fueron preparadas utilizando intermedios racémicos totalmente sintéticos tales como 35. La condensación de aldol utilizada para producir 32 a partir de p-cianobenzaldehído y éster metílico de glicina fue adaptada a partir de la literatura (Pines, S.H. y Kazlowski, M. A., J. Org. Chem., 1972, 37, 292).

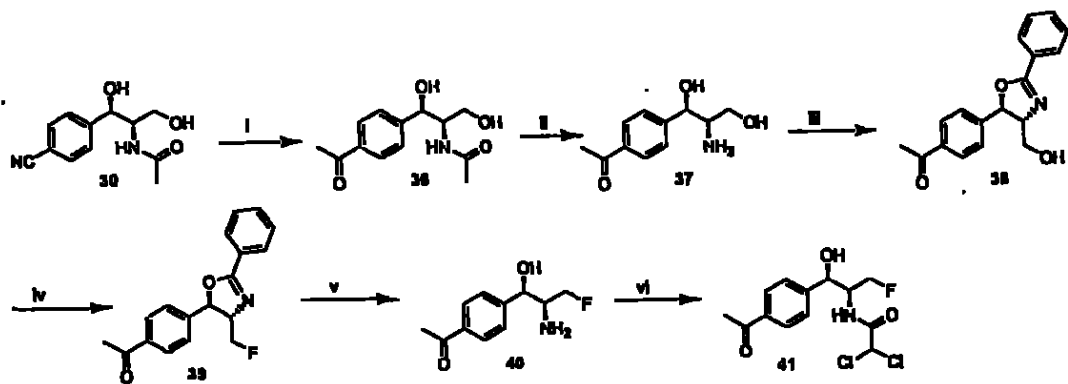
Esquema 6



i) literature procedure—see text; ii) literature procedure—see text; iii) CDI, TEA, THF or 1,2-dichloroethane; iv) NaBH₄, MeOH, 0 °C; v) DAST or bis(2-methoxyethyl)amino)sulfur trifluoride -78 °C 10 min then room temperature until complete.

El compuesto 41 (Esquema 7) fue preparado a partir del intermedio 36, la preparación de este a partir de 30 ha sido descrita (von Strandtmann, M. J. Med. Chem., 1967, 10, 888). El compuesto 36 fue desprotegido con H₂SO₄ acuoso y luego regioselectivamente protegido como feniloxazolina 38. El compuesto 39 fue tenido sobre tratamiento con DAST y luego fue desprotegido y dicloroacetilado para proporcionar 41.

Esquema 7

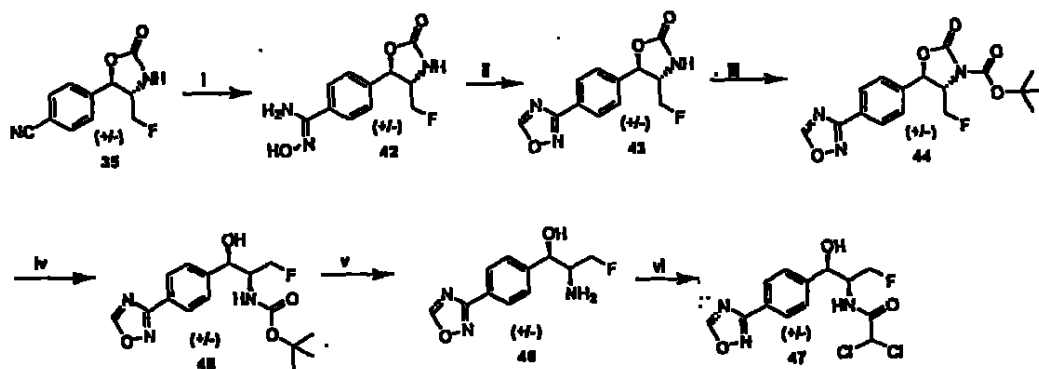


i) MeLi, THF, then H₂O; ii) 10% aqueous H₂SO₄, Δ; iii) Et₃N, ethyl benzimidate hydrochloride, Δ; iv) DAST -78 °C to room temperature; v) 6N HCl, Δ; vi) methylchloroacetate, Et₃N, MeOH, Δ.

383
381

El compuesto 47 fue preparado a partir del intermedio 35 mediante tratamiento con hidrocloreto de hidroxilamina seguido por ortoformato de trietilo para proporcionar 43, el cual fue desprotegido para proporcionar 46, el cual fue luego dicloroacetilado.

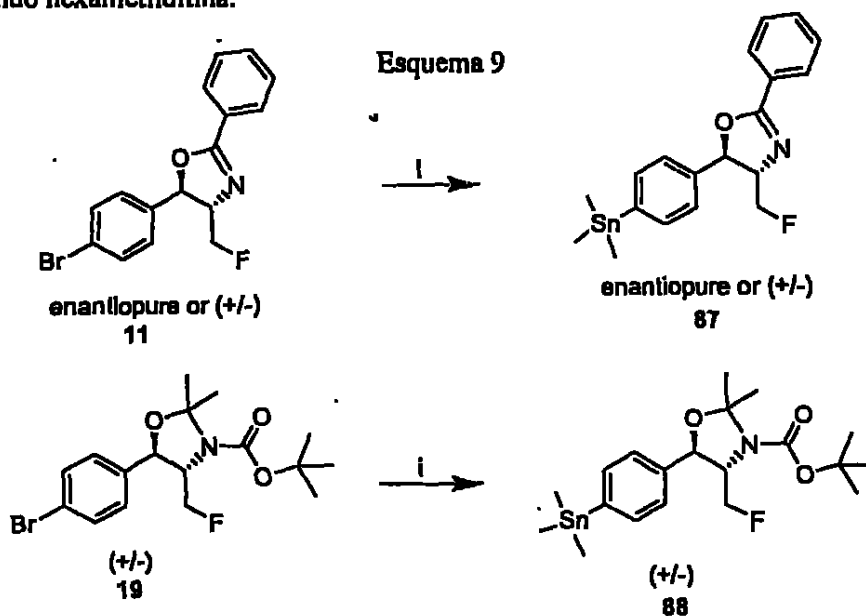
Esquema 8



I) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, Δ ; II) triethyl orthoformate, Δ ; III) Boc_2O , DMAP, MeCN; IV) Ca_2CO_3 , MeOH; V) $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1; VI) methyl dichloroacetate, Et_3N , Δ .

Los derivados de p-acilo fueron obtenidos mediante reacciones de acoplamiento de Stille de los intermedios protegidos (Esquema 9, compuestos 87 y 88) con cloruros ácidos. Los grupos timetilstanilo fueron introducidos mediante reacciones Pd-mediadas utilizando hexametilditina.

Esquema 9



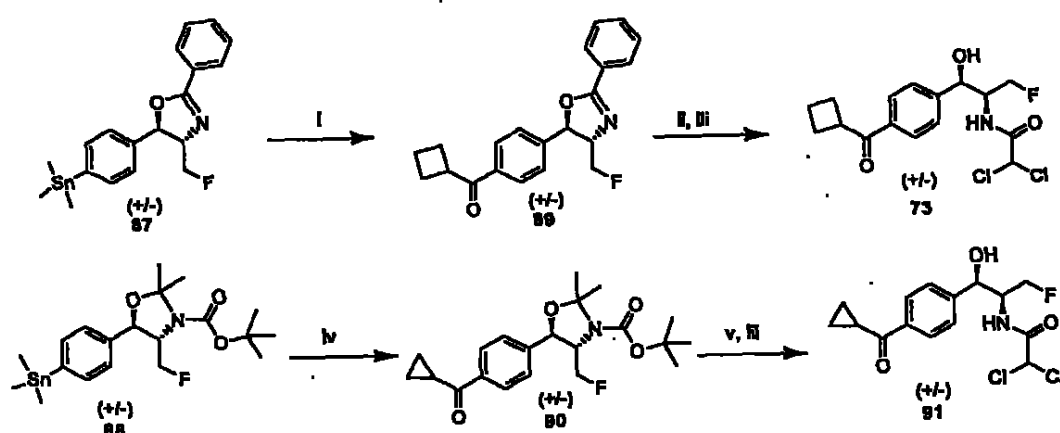
I) $\text{Me}_3\text{SnSnMe}_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Δ , C_6H_6 or PhMe

382

El derivado de ciclobutilo 73 fue preparado a partir de 87 a través de la reacción de acoplamiento de Stille que proporcionó el intermedio 89 (Esquema 10) el cual fue desprotegido y dicloroacetilado.

La desprotección intentada del derivado de ciclopropilo correspondiente a 89 llevó a apertura de anillo HCl-mediada. Por lo tanto, para preparar 91, se utilizó el enfoque de boc/isopropilideno puesto que la desprotección ocurre bajo condiciones que no afectan el grupo ciclopropilo.

Esquema 10

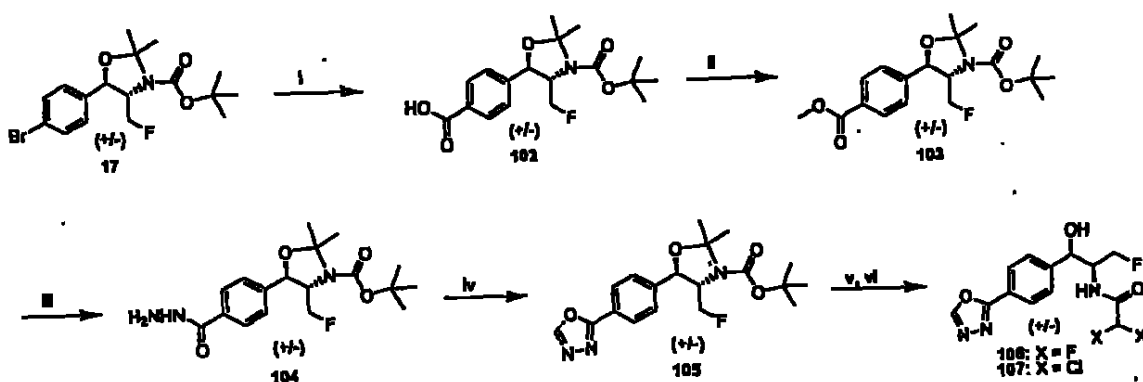


i) Pd_2dba_3 , K_2CO_3 , Et_3N , cyclobutanecarbonyl chloride, room temperature, 3h; ii) 5N HCl sealed tube, Δ ; iii) methylidichloroacetate, Et_3N , MeOH, Δ ; iv) Pd_2dba_3 , K_2CO_3 , Et_3N , cyclopropanecarbonyl chloride, room temperature, 3h; v) $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$

Cuando se requirió, los derivados de p-carboxifenilo de intermedios de fenicol protegido se pudieron preparar en dos formas. Por ejemplo, la hidrólisis del análogo de p-nitrilo de 17 proporciona el correspondiente ácido carboxílico. Sin embargo, los nitrilos generalmente no pueden ser obtenidos con la facilidad de los derivados de bromo. Por lo tanto, el enfoque preferido para carboxilación fue el reemplazo del grupo bromo. Por ejemplo, el derivado del ácido carboxílico 102 (Esquema 11) fue preparado mediante litación de 17 seguido por el tratamiento con CO_2 y crecimiento con ácido. El compuesto 102 fue convertido en éster de metilo 103, el cual fue hecho reaccionar con hidrazina para proporcionar 104. La ciclización de 104 con ortoformato de trietilo proporcionó oxadiazol 105, el cual fue desprotegido y dihaloacetilado para proporcionar 106 y 107.

285
2638

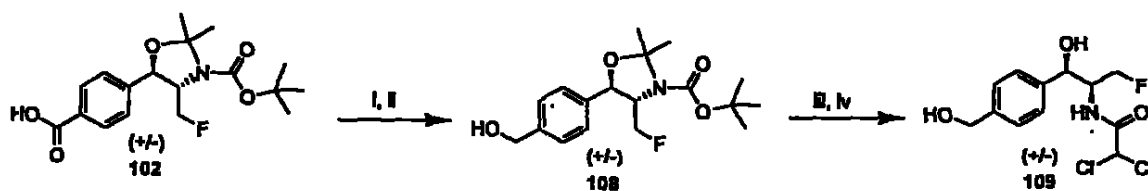
Esquema 11



I) $n\text{-BuLi}$, -78°C , THF, then bubble dry CO_2 then warm to room temperature, then H_3O^+ ; CH_3N_3 ; II) hydrazine, EtOH, Δ ; IV) triethylorthoformate, Δ ; V) $\text{TFA/H}_2\text{O}$; VI) for 106 Et_3N , ethyldifluoroacetate, room temperature; for 107 same as 106, but replace ethyl difluoroacetate with methyl dichloroacetate.

El derivado del ácido carboxílico 102 también fue utilizado para preparar compuestos tales como 109 (esquema 12), mediante reducción a alcohol 108 seguido por desprotección y dicloroacetilación

Esquema 12



I) DCC, pentafluorophenol, EtOAc; II) NaBH_4 , MeOH; III) $\text{TFA/H}_2\text{O}$; IV) methyl dichloroacetate, Et_3N , Δ .

Evaluación Biológica

Se espera que todos los compuestos de este invento demuestren actividad antimicrobiana contra las mismas bacterias que los demás miembros de la familia del

97A
7 384

cloranfenicol. Además, se espera que sean activos contra especies de bacterias que son resistentes a los actuales antibióticos de cloranfenicol, en particular florfenicol. También se espera que los presentes compuestos puedan exhibir actividad contra géneros y especies de bacterias contra los cuales los antibióticos tipo florfenicol actuales no son activos.

También se entiende, con respecto a la bioactividad, que un enantiomero de un compuesto pueda ser más activo que otro. En tal caso, si se declara expresamente o no, el isomero más activo es considerado la realización más preferida del invento. Particularmente preferido es el enantiomero más activo de la configuración absoluta 1-(R)-2(S) de cualquier compuesto en la presente.

Para determinar el rango y nivel de actividad de los compuestos de este invento, se pueden utilizar los siguientes protocolos. Otros protocolos serán manifiestos para aquellos con experiencia en el estado de la técnica con base en la divulgaciones en la presente y están dentro del alcance de este invento. Se espera que algunos compuestos en la presente no solamente exhiban actividad antibacteriana sustancial sino también que sean menos susceptibles a los mecanismos de resistencia del cloranfenicol. Los protocolos de clasificación en la presente se pueden utilizar para determinar tales características también.

Prueba de Susceptibilidad

Los compuestos fueron evaluados contra un panel de cepas bacterianas utilizando un ensayo de microdilución de caldo tal como se recomendó mediante el NCCLS (Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS) 2000, Métodos para Dilución de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana para Bacterias que Crecen Aerobicamente - Quinta Edición, Estandar Aprobado, Documento NCCLS M7-A5, vol 20, No. 2). La concentración inhibitoria mínima (MIC) es definida como la concentración menor de un compuesto que evita el crecimiento de la bacteria.

Los siguientes 10 organismos constituyeron el panel principal de evaluación:

TABLA 2

Bacteria	Cepa	Bomba de salida de flujo	fenotipo
<i>Escherichia coli</i>	ECM 1194	AcrAB	tipo silvestre
<i>Escherichia coli</i>	ECM 1694	Ninguno	Δ acrAB::Tn903kmr
<i>Escherichia coli</i>	ECM 1642	AcrAB	MarK
<i>Escherichia coli</i>	ECM 1888	MdfA	tolC::Tn mdfr
<i>Escherichia coli</i>	ECM 1750	CmlA	Δ acrAB::Tn903kmr/pLQ821
<i>Escherichia coli</i>	ECM 1958	Flo	Δ acrAB::Tn903kmr/p1956
<i>Escherichia coli</i>	ECM 1970	AcrAB+Flo	marR/p1956
<i>Escherichia coli</i>	ECM 1197	AcrAB	EMR::Cm (cat)
	ó ECM 2024	AcrAB	ECM1197 acrAB::Kan
<i>Pasteurella multocida</i>	ATCC43134		tipo silvestre
<i>Mannhemia haemolytica</i>	ATCC33396		tipo silvestre

Los ensayos fueron realizados en Caldo Cation-Ajustado Mueller-Hinton a un inculo bacteriano de 5×10^5 CFU/ml y un volumen final de 100 ul. Se prepararon controles de florfenicol y cloranfenicol y compuestos de prueba a cuatro veces la

385 287
99

concentración final deseada. La dilución a la concentración deseada fue realizada directamente sobre las placas mediante dilución serial doble utilizando una pipeta multicanal. Después de la dilución, se agregó 25 μ l de CAMHB a cada pozo.

Los inoculos bacterianos fueron preparados como sigue. Para cada cepa, una colonia aislada fue utilizada para inocular un volumen de 5 ml de CAMHB. Los cultivos fueron incubados durante la noche (20 horas) a 35°C en un incubador con agitación. Luego fueron diluidos en solución salina estéril hasta una densidad equivalente a una suspensión 0.5 McFarland (10^8 CFU/ml aprox). Las suspensiones fueron adicionalmente diluidas en CAMHB hasta aproximadamente 5×10^5 CFU/ml. Se agregó un volumen de 50 μ l del inoculo a cada pozo. Se incluyeron controles de crecimiento positivos y negativos en cada placa. Los inoculos originales fueron determinados mediante la aplicación de 10 μ l de varias diluciones de 10 veces sobre placas TSA. Las placas de agar fueron incubadas durante la noche a 35°C y se contaron las unidades formadoras de colonias (CFU). Las placas de microtitulos fueron incubadas durante 20 horas a 35°C y fueron leídas utilizando un lector de microtitulos (dispositivos moleculares) a 650 nm y mediante observación visual utilizando un espejo de lectura de plato de microtitulación para determinar el MIC.

Composiciones farmacéuticas

Un compuesto del presente invento, un profármaco del mismo o una sal fisiológicamente aceptable de cualquiera el compuesto o su profármaco, pueden ser administrados como tal a un paciente o se pueden administrar en composiciones farmacéuticas en las cuales los anteriores materiales son mezclados con excipientes apropiados. Las técnicas para formulación y administración de fármacos se pueden encontrar en *Pharmacological Sciences de Remington*, Mack Publishing Co. Easton, PA, última edición. Las formulaciones y técnicas discutidas en Remington se relacionan principalmente con el uso en pacientes humanos; sin embargo, se pueden modificar fácilmente para utilizar en pacientes no humanos mediante técnicas bien conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica veterinaria.

Rutas de Administración

Como se utiliza en la presente, "administrar" o "administración" se refiere a la liberación de un compuesto, sal o profármaco del presente invento o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto, sal o profármaco de este invento a un organismo para el propósito de tratar o prevenir una infección microbiana.

Rutas de administración apropiadas pueden incluir, sin limitación, oral, rectal, transmucosal, intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intravítrea, intraperitoneal, intranasal, aural, o intraocular. Las rutas preferidas de administración son la oral y la parenteral.

Alternativamente, el compuesto se puede administrar en forma local más que sistémica, por ejemplo, mediante la preparación como un ungüento que es aplicado directamente al área infectada o mediante inyección del compuesto directamente en tejido infectado. En cualquier caso, se puede utilizar una formulación de liberación sostenida.

Composición/Formulación

Las composiciones farmacéuticas del presente invento se pueden fabricar mediante procesos bien conocidos en el estado de la técnica, ej., utilizando una variedad de procesos bien conocidos de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación o liofilización. Las composiciones se

puede formular en conjunción con uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden ser utilizadas farmacéuticamente. La formulación adecuada es dependiente de la ruta de administración elegida.

Para inyección, incluyendo, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, los compuestos del invento puede ser formulados en soluciones acuosos, preferiblemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, la solución de Ringer, amortiguador salino fisiológico o solventes polares incluyendo, sin limitación, N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, otras pirrolidonas, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfoxido, acetona y glicerol formal. Para administración transnucosal, se utilizan en la formulación, penetrantes apropiados para la barrera a ser permeada. Tales penetrantes generalmente son conocidos en el estado de la técnica. Para administración oral, los compuestos se pueden formular mediante combinación de los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el estado de la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos del invento sean formulados como tabletas, píldoras, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, pastas aguadas, soluciones, suspensiones, soluciones concentradas y suspensiones para diluir en el agua potable de un paciente, premezclas para dilución en el alimento de un paciente, y similares, para ingestión oral por parte del paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden hacer utilizando un excipiente sólido, opcionalmente triturando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares apropiados si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Excipientes útiles son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de cebada, almidón de arroz y almidón de papa y otros materiales tales como gelatina, goma tragacanto, celulosa de metilo, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como pirrolidona de polivinilo entrecruzada, o ácido alginico. También se puede utilizar una sal tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas son proporcionados con revestimientos apropiados. Para este propósito, se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas las cuales opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, glicol de polietileno, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos apropiados o mezclas de solventes. Se pueden agregar tintes o pigmentos a las tabletas o revestimientos de grageas para identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden utilizar oralmente incluyen cápsulas *push-fit* hechas de gelatina, así como también cápsulas suaves, selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas *push-fit* pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un relleno tal como lactosa, un aglomerante tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas suaves, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o glicoles de polietileno líquidos. Los estabilizantes también se pueden agregar en estas formulaciones.

Para administración por inhalación, los compuestos del presente invento se pueden liberar convenientemente en la forma de una atomización en aerosol utilizando en empaque presurizado o un nebulizador y un propulsor apropiado, ej., sin limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de

carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser controlada proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para utilizar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos también se pueden formular para administración parenteral, ej., mediante inyección de bolo o infusión continua. Formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, ej., en ampollas o en contenedores de múltiple dosis. Composiciones útiles incluyen, sin limitación, suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener aditamentos tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua, tal como, sin limitación, una sal, del compuesto activo. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar en un vehículo lipofílico. Vehículos lipofílicos apropiados incluyen aceites grades tales como aceite de cacahuete, ésteres de ácidos grades sintéticos tales como oleato de etilo y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, sorbital o dextran. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes apropiados y/o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de las soluciones altamente concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo también puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo apropiado, ej., agua esteril libre de pirogenos, antes de utilizar.

Los compuestos también se pueden formular en las composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, utilizando, ej., bases supositorias convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden ser formulados como preparaciones depot. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Un compuesto de este invento se puede formular para esta ruta de administración con materiales poliméricos o hidrofóbicos apropiados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con resinas de intercambio iónico, o con un derivado apenas soluble tal como, sin limitación, una sal apenas soluble.

Se pueden utilizar otros sistemas de liberación para compuestos farmacéuticos relativamente hidrofóbicos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de portadores o vehículos de liberación para fármacos hidrofóbicos. Además, se pueden utilizar solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque a menudo con riesgo de mayor toxicidad.

Adicionalmente, los compuestos se pueden liberar utilizando un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semi-permeables de polímeros hidrofóbicos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por aquellos con habilidad en el estado de la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante pocas semanas hasta 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del compuesto particular, se pueden emplear estrategias similares de estabilización.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente también pueden comprender vehículos o excipientes de fase sólida o en gel. Ejemplos de tales vehículos

350
388

o excipientes incluyen, pero no están limitados a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como glicoles de polietileno.

Dosificación

Una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a una cantidad efectiva de un compuesto para prevenir, aliviar, o mejorar los síntomas de una infección microbiana. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva es una habilidad general para aquellos capacitados en el arte, especialmente a la luz de la divulgación en la presente.

Para cualquier compuesto usado en los métodos del invento, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser estimada de manera inicial a partir ensayos de cultivos celulares. Luego, la dosificación puede ser formulada para usarse en modelos animales para así lograr un rango de concentración en circulación que incluya el MIC tal como se determina en cultivos celulares. Tal información puede luego ser usada para determinar de manera más precisa las dosificaciones útiles en los pacientes.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente pueden ser determinados mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o en animales experimentales. Por ejemplo, el MIC y el LD₅₀ para un compuesto en particular pueden ser determinado mediante métodos bastante conocidos en el arte. Los datos obtenidos pueden ser usados para formular un rango de dosificaciones útiles en los pacientes. Por supuesto que la dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación y la vía de administración. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación puede ser escogida por el médico particular conociendo la condición particular del paciente. (ver, Fingl, et al., 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", capítulo 1, página 1). En general, sin embargo, el rango de dosificación preferido en la presente para administración sistémica de un compuesto de este invento oscilará entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente. El rango de dosificación preferido en la presente para uso tópico generalmente oscilará entre 0.1 mg y 1 g aproximadamente.

La cantidad e intervalo de dosificación puede ser ajustado de manera individual para proporcionar niveles de plasma del compuesto que sean suficientes para mantener una concentración igual al MIC o cualquier otro nivel deseado. Tales niveles de plasma usualmente se conocen como concentraciones efectivas mínimas (MECs). El MEC variará para cada compuesto puede estimarse a partir de datos in vitro, como por ejemplo, la concentración necesaria para lograr un 80%+ de inhibición de un microbio, podría averiguarse usando los ensayos descritos en la presente. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerá de características particulares y la vía de administración. Los ensayos de HPLC o bioensayos pueden usarse para determinar las concentraciones de plasma.

Los intervalos de dosificación también pueden determinarse usando el valor MEC. Los compuestos deben ser administrados usando un régimen que mantenga los niveles de plasma por encima del MEC entre 10 y 90% del tiempo, preferiblemente entre 30 y 90% y de manera más preferida entre 50 y 90%.

Para los casos de una administración local o reabsorción selectiva, la concentración local efectiva del fármaco no podrá relacionarse con la concentración de plasma y otros procedimientos conocidos en el arte pueden ser empleados para determinar el monto de dosis correcta y el intervalo.

324
389

La cantidad de una composición administrada por supuesto que será dependiente del paciente a tratar, la severidad de la infección, la manera de administración, el juicio del médico que receta, etc.

Empaques

Las composiciones pueden, si se desea, ser presentadas en un empaque (*pack*) o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA, el cual puede contener uno o más formas de dosificación unitarias que contengan el ingrediente activo. El empaque puede, por ejemplo, comprender lámina metálica o plástica, como lo es un blister pack. El empaque o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para su administración. El empaque o dispensador también puede estar acompañado por una nota asociada con el recipiente en una forma dada por un ente gubernamental regulando la manufactura, uso o venta de farmacéuticos; la nota refleja la aprobación de la forma de las composiciones por parte de la agencia o para su administración human o veterinaria. Tal notificación, por ejemplo, puede ser del tipo de rotulación aprobada por la FDA de los EEUU para fármacos de venta bajo receta médica o de un inserto de producto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto del invento formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado, y rotularse para un tratamiento de una condición indicada.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son proporcionados para ilustrar ciertas realizaciones de este invento y no pretenden, ni deben considerarse como límite del alcance de ninguna manera.

Los materiales iniciales fueron obtenidos de proveedores comerciales y usados sin ninguna purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Los proveedores químicos incluyen Aldrich, Fluka y Lancaster. El $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ fue obtenido de Lancaster o Strem e inmediatamente transferido a frascos lavados con N_2 (entre 10 y 100 mg cada uno) en una bolsa tipo guante de N_2 . Los frascos fueron envueltos en lámina de aluminio y almacenados en bolsas de cierre hermético lavados con N_2 a -20°C . El $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ fue obtenido de Aldrich y utilizado desde la botella. Los solventes de grado reactivo estándares, los cuales no necesariamente eran anhidros, fueron usados. Los solventes anhidros fueron comprados de proveedores químicos y utilizados tal cual.

Los espectros ^1H NMR fueron registrados en un espectrómetro Varian FT-NMR de 300 MHz y se reportan en el formato "desplazamiento químico (multiplicidad, integración, constante de acople)." Las constantes de acople están reportadas en Hz. Los espectros de masa fueron obtenidos en un espectrómetro de masa de cuadrupolo sencillo Micromass Platform II equipado con ionización por electrospray. (ESI)

Los siguientes tres métodos de acoplamiento cruzado Suzuki fueron usados: Método A: el ácido arilborónico (0.167 mmol) y el arilbromuro (0.334 mmol) fueron combinados en una mezcla de Na_2CO_3 acuoso (3 mL de una solución (peso/peso) al 10%) y THF (5 mL). La mezcla fue purgada brevemente con N_2 . Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol%, 0.0167 mmol), la mezcla fue purgada con N_2 , y luego sometida a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con etilacetato (EtOAc), lavada con solución de salmuera saturada, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El residuo luego fue purificado mediante cromatografía.

Método B: el ácido arilborónico (0.301 mmol), el arilbromuro (0.602 mmol) y Cs_2CO_3 (0.903 mmol) fueron combinados en THF (2.0 mL), DMF (2.0 mL), y H_2O (0.5 mL) a

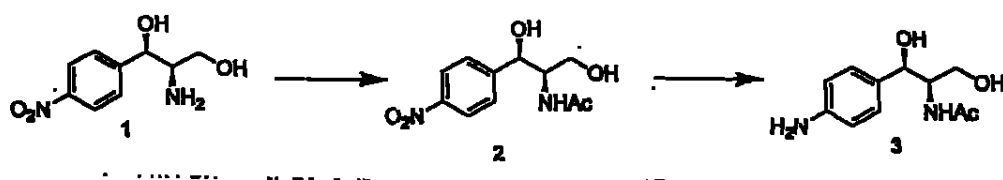
192
390

temperatura ambiente. La mezcla fue purgada con N_2 por 5 minutos y se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y diclorometano (0.0301 mmol). La mezcla fue purgada con N_2 por cinco minutos y luego agitada a $55^\circ C$ por 16 horas. La mezcla fue concentrada bajo vacío, diluida con EtOAc y lavada con salmuera. El EtOAc fue secado sobre $NaSO_4$ anhidro y concentrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía.

Método C: el ácido arilborónico (0.934 mmol), el arilbromuro (2.34 mmol) y Cs_2CO_3 (2.80 mmol) fueron suspendidos en una mezcla de tolueno (4 mL), n-butanol (4 mL), y H_2O (2 mL). La mezcla fue purgada a temperatura ambiente con N_2 y luego se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.280 mmol). La mezcla fue purgada con N_2 por otros cinco minutos adicionales y luego calentada a $75^\circ C$. Después de 12 horas, la mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada bajo vacío. El residuo fue dividido entre agua (75 mL) y EtOAc (75 mL). La capa de EtOAc fue lavada con salmuera (2 x 50 mL), secada sobre $NaSO_4$ anhidro y concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía.

393
391

Ejemplo 1: Compuesto 3



En 80 mL de metanol se disolvió 8.13 g (32.0 mmol) de base de cloranfenicol como el N-acetato, preparado mediante los métodos de la literatura (Rebstock, M. C., *supra*, Crooks H. M. *supra*; Evans, D.D.; Morris, D. S., *supra*). Después de purgar con N₂, se agregó Pd/C y la mezcla se agitó bajo H₂ (1 atm) durante 16 horas. El Pd/C fue luego retirado mediante filtración a través de Celite. La solución fue concentrada al vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 15% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar 3 (7.13 g, 31.7 mmol).

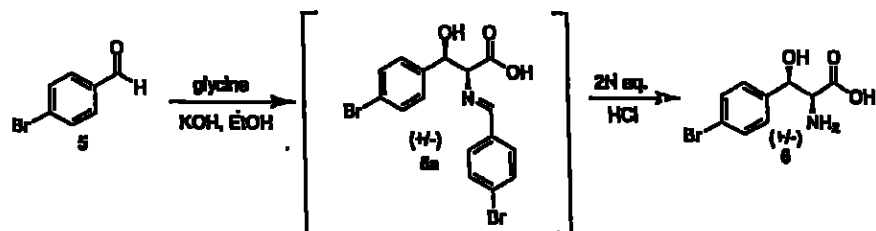
¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.92 (s, 3H), 3.40 (dd, 1H, J=11.1, 6.0), 3.61 (dd, 1H, J=11.1, 5.7), 4.01 (m, 1H), 4.73 (d, 1H, J=5.4), 6.69 (d, 2H, J=8.4), 7.11 (d, 2H, J=8.4)

Ejemplo 2: Compuesto 4



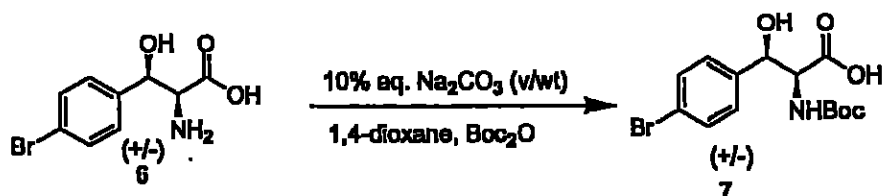
Una solución acuosa de NaNO₂ (1.27 g, 18.5 mmol, 50 mL de H₂O) fue agregada por goteo a una solución de compuesto 3 (3.76 g, 16.8 mmol) en 35 mL de HBr acuoso al 48% a 0°C. Después que la adición fue completada, la mezcla fue agitada durante 30 minutos a 0°C. Luego la mezcla fue agregada por goteo a una solución de CuBr (2.65 g, 18.45 mmol) en 15 mL de HBr al 48%. La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción fue neutralizada con NaOH acuoso 3M, filtrada a través de un cojín de Celite, y extraída con EtOAc (3 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas al vacío para proporcionar 1.2 g (4.17 mmol) del producto crudo que fue utilizado sin purificación adicional.

¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.87 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H, J=11.0, 5.9), 3.69 (dd, 1H, J=11.0, 6.5), 4.01 (m, 1H), 4.91 (d, 1H, J=3.6), 7.30 (d, 2H, J=8.3), 7.11 (d, 2H, J=8.4), 7.45 (d, 2H, J=8.3).

Ejemplo 3: Compuesto 6

Se disolvió 4-bromobenzaldehído (100 g, 0.540 mol) en etanol (EtOH) en una matraz de fondo redondo. Con agitación rápida, y luego se agregó glicina (0.5 molar equivalentes, 20.3 g, 0.270 mol), en una porción, KOH (30.3 g, 0.540 mol). Es esencial agregar el KOH todo a la vez. Así, un baño helado debe ser utilizado cuando se realiza la reacción a mayor escala para controlar el exotermo. Después de la adición del KOH, la suspensión turbia se volvió amarilla y homogénea. Después de aproximadamente 15 minutos, se comenzó a formar un precipitado blanco grueso. La mezcla fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente bajo N₂. Se agregó suficiente HCl acuoso 2N (~400 mL) para hacer la solución roja al contacto con papel de pH. La mezcla luego fue agitada a aproximadamente 60°C hasta que nuevamente se convirtió en una solución amarilla homogénea. El EtOH fue removido al vacío para proporcionar una suspensión acuosa de precipitado blanco. El precipitado fue filtrado y la restante solución acuosa fue lavada tres veces con EtOAc. La solución acuosa luego fue basificada hasta pH 9 aproximadamente con NH₃ acuoso concentrado y el amoníaco de exceso fue removido al vacío. A medida que se retiró el NH₃, el producto, 6, comenzó a precipitarse. La evaporación continuo hasta un cuarto el volumen de la solución donde la precipitación fue observada primero. Luego el producto fue recolectado sobre un filtro de vacío y secado al vacío a un peso constante (51.3 g). Si NMR indica la presencia del trans estereoisómero indeseado, éste puede ser removido mediante recristalización a partir de H₂O/EtOH).

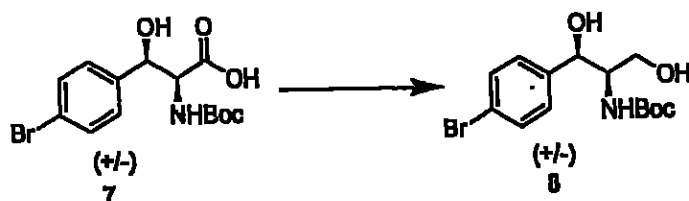
¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 3.64 (d, 1H, J=3.6), 5.25 (d, 1H, J=3.6), 7.41 (d, 2H, J=8.4), 7.53 (d, 2H, J=8.4), 4.73 (d, 1H, J=5.4), 6.69 (d, 2H, J=8.4), 7.11 (d, 2H, J=8.4)

Ejemplo 4: Compuesto 7

305
393

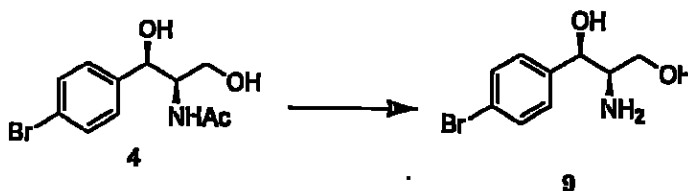
El compuesto 6 (32.60 g, 12.53 mmol) fue disuelto en K₂CO₃ acuoso al 10% (10% w/v; 500 mL). Dicarbonato de di-*tert*-butilo (34.2 g, 157 mmol) fue disuelto en 1,4-dioxano (500 mL) y agregado a la solución acuosa, después de lo cual la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y absorbida en 100 mL de NaOH acuoso 1 N y lavada con Et₂O (2 x 100 mL). La capa acuosa fue acidificada con HCl acuoso 1N y el producto extraído en EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos de EtOAc combinados fueron secados sobre NaSO₄ anhidro, filtrados y concentrados al vacío. El producto (26.7 g, 74.0 mmol) fue aislado y utilizado sin purificación adicional.
¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.32 (s, 9H), 4.37 (d, 1H, J=2.7), 5.23 (d, 1H, J=2.7), 7.32 (d, 2H, 8.4), 7.46 (d, 2H, J=8.4).

Ejemplo 5: Compuesto 8



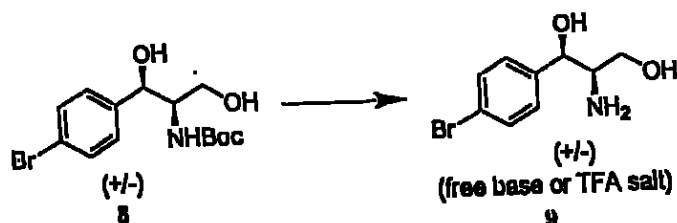
El compuesto 7 (5.29 g, 14.7 mmol) y N-hidroxisuccinimida (1.69 g, 14.7 mol) fueron disueltos en EtOAc (200 mL) y la mezcla enfriada a 0°C. Se agregó *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (3.04 g, 14.7 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos adicionales. Luego fue enfriada a 0°C y filtrada para remover el subproducto precipitado de *N,N'*-diciclohexilurea. El filtrado fue concentrado al vacío y el residuo fue disuelto en THF (100 mL). La solución fue enfriada a 0°C, se agregó NaBH₄ (5.6 g, 150 mmol), y la mezcla se agitó durante dos minutos. Luego se agregó agua a la mezcla por goteo hasta que el burbujeo terminó, luego se agregó un volumen de agua igual al volumen de THF durante 30 minutos, después de lo cual la mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante cinco horas. El dioxano fue removido al vacío y se agregó EtOAc (200 mL), seguido por acidificación gradual de la capa acuosa con HCl acuoso 1 N. La capa de EtOAc fue lavada con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. La filtración seguida por concentración al vacío proporcionó 4.31 g (12.4 mmol) de 8, el cual fue utilizado sin purificación adicional.
¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.32 (s, 9H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 4.88 (br s, 1H), 7.29 (d, 2H, J=8.3), 7.45 (d, 2H, J=8.3).

Ejemplo 6: Compuesto 9 (de 4)



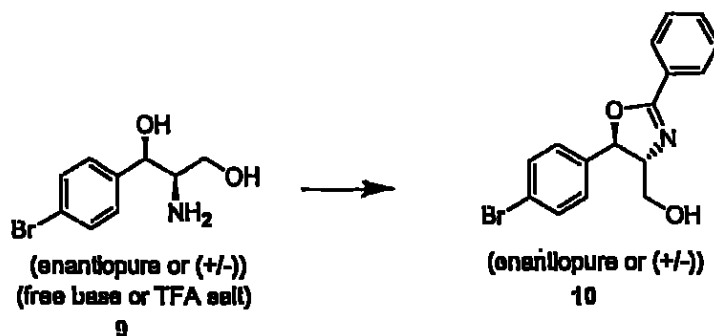
El compuesto 4 (1.0 g, 3.5 mmol) fue disuelto en H₂SO₄ acuoso al 10% (10% v/v, 15 mL total) y la solución fue sometida a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción fue basicada con NaOH acuoso 3M y extraída con EtOAc (3x 50 mL). Las fracciones de EtOAc combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas al vacío para proporcionar 710 mg (2.9 mmol) de 4, el cual fue utilizado sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 2.80-2.90 (br m, 1H), 3.30-3.39 (br m, 1H), 3.40-3.50 (br m, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 7.30 (d, 2H, J=8.1), 7.49 (d, 2H, J=8.1).

Ejemplo 7: compuesto 9 (de 8)



El compuesto 8 (4.31 g, 12.4 mmol) fue disuelto en ácido trifluoroacético (TFA, 40 mL). La mezcla fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente y concentrada al vacío. La sal de TFA fue particionada entre 60 mL de NaOH acuoso 2 N y un volumen igual de EtOAc. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con EtOAc (50 mL). Las fracciones de EtOAc combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas al vacío para proporcionar un sólido ceroso (2.72 g, 11.1 mmol), el cual fue utilizado sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 2.83-2.90 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.46 (dd, 1H, J=10.8, 4.8), 4.56 (d, 1H, J=6.6), 7.29 (d, 2H, J=8.6), 7.49 (d, 2H, J=8.6).

Ejemplo 8: compuesto 10

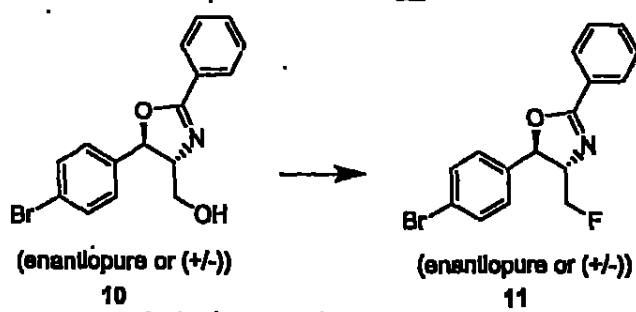


El compuesto 9 (710 mg, 2.89 mmol), hidrocloreto de etil-bencimidato (533 mg, 2.89 mmol) y trietilamina (Et₃N, 0.40 mL, 2.89 mmol) fueron combinados en 25 mL de 1,2-dicloroetano. La mezcla fue sometida a reflujo con agitación bajo N₂ durante 18 horas tiempo en el cual TLC indicó un producto principal. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con EtOAc, lavada dos veces con NH₄Cl acuoso saturado, dos veces con Na₂CO₃ acuoso saturado y luego secada sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución fue filtrada y el EtOAc

180 395

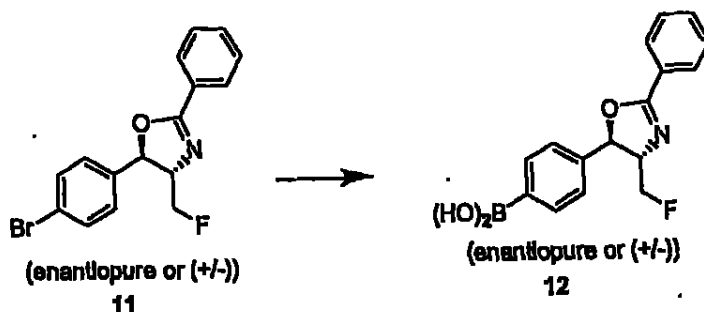
removido al vacio para proporcionar 885 mg (2.86 mmol) de 10, el cual fue utilizado sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 3.74-3.8 (m, 2H), 4.13-4.18 (m, 1H), 5.59 (d, 1H, $J=6.6$), 7.30 (d, 2H, $J=8.4$), 7.46-7.57 (m, 5H), 7.89-8.02 (m, 2H).

Ejemplo 9: compuesto 11



El compuesto 10 (885 mg, 2.66 mmol) fue suspendido en CH_2Cl_2 (15 mL) y enfriado a -78°C . Se agrego trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 0.53 mL, 4.00 mmol) mediante jeringa, la mezcla calentada durante 1 hora a temperatura ambiente y luego agitada durante 16 horas bajo N_2 . El DAST de exceso fue apagado mediante adicion lenta de H_2O después de lo cual la mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 adicional. La capa organica fue lavada con H_2O y NaHCO_3 acuoso saturado, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada al vacio. El residuo (950 mg) fue cromatograficado sobre gel de sílice, eluyendo con 15:85 EtOAc/hexanos para proporcionar 11 como un aceite (420 mg, 1.25 mmol). ^1H NMR (300 MHz CDCl_3): δ 4.23-4.35 (m, 1H), 4.45-4.75 (m, 2H), 5.43 (d, 1H, $J=6.9$), 7.17 (d, 2H, 8.3), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.96 (d, 2H, $J=8.3$).

Ejemplo 10: compuesto 12



El compuesto 11 (807 mg, 2.41 mmol), enantiopuro de cloranfenicol o racemico de (+/-)-troco-p-bromofenilserina), fue disuelto en THF anhidro (10 mL) en una matraz de fondo redondo y enfriado a -78°C . Se agrego n-BuLi (1.6 M en hexanos, 3.02 mL, 4.83 mmol) con agitación vigorosa. Después de 10 minutos, se agrego borato de trimetilo (0.55 mL, 4.83 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agito durante 6 horas. La mezcla fue apagada con HCl acuoso 1N y extraida tres veces con salmuera y secada sobre

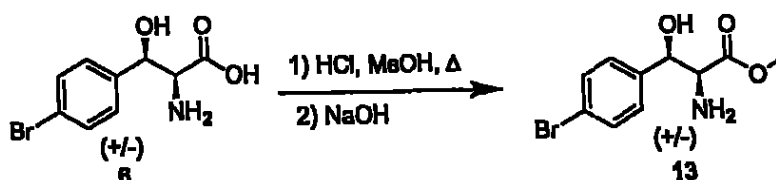
Handwritten signature and number 396

Na₂SO₄ anhidro. El EtOAc fue removido al vacío para proporcionar 805 mg de material, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna rápida, fluyendo inicialmente con 1:1 hexanos/EtOAc para remover impurezas seguido por elución con 1:9 MeOH/CH₂Cl₂ para obtener el producto como un aceite (285 mg, 0.953 mmol).

¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.29-4.39 (m, 1H), 4.69 (dd, 2H, J=47.1, 4.2), 5.64 (dd, d, 1H, J=6.6), 4.56 (d, 1H, J=6.6), 7.37 (d, 2H, J=8.1), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, J=7.5), 7.74-7.82 (m, 1H), 8.01 (d, 2H, J=7.2).

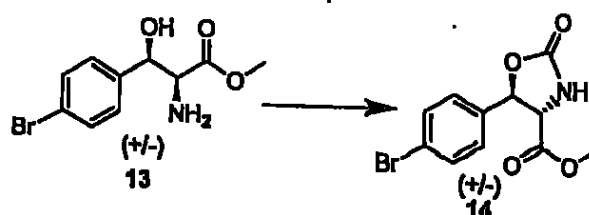
LRMS (ESI) m/z; 298.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₄BrNO₃ requiere 298.1).

Ejemplo 11: Compuesto 13



El compuesto 6 (20.6 g, 0.079 mol) fue suspendido en 400 mL de MeOH anhidro. La mezcla fue agitada rápidamente y enfriada en un baño helado a 0°C. El gas de HCl de anhidro fue lentamente burbujado. Después de 10 minutos, todos los sólidos fueron disueltos. La acidificación continuó durante 10 minutos después que la mezcla se volvió homogénea, punto en el cual el MeOH tornó el papel de pH muy rojo. El aparato fue equipado con un tubo de secado y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante ocho horas seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y luego suspendida en una mezcla de 300 mL de EtOAc y 100 mL de agua. Con agitación rápida, se agregó NaOH 3N hasta que el material suspendido se disolvió. La adición de base continuó hasta que se consiguió un pH de 10. Las capas fueron separadas y la fracción de EtOAc fue lavada con salmuera (2X) y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó 13 como un polvo blanco (15.3 g), el cual se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 3.59 (d, 1H, J=4.5), 3.66 (s, 3H), 4.92 (d, 1H, J=4.5), 7.29 (d, 2H, J=8.3), 7.49 (d, 2H, J=8.3).

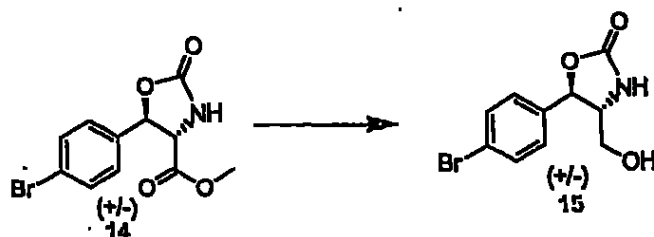
Ejemplo 12: compuesto 14



Se disolvió 1,1'-carbonyldiimidazol (23.6 g, 0.148 mol) en 250 mL de 1,2-dicloroetano anhidro a temperatura ambiente seguido por la adición de trietilamina (Et₃N, 12.2 g, 16.8 mL).

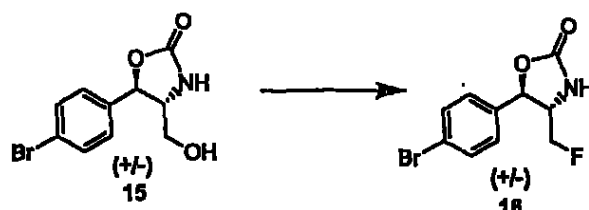
En una matraz separada, 13 (33.26 g, 0.121 mol) se disolvió en 125 mL de de tetrahidrofurano anhidro (THF) y un equivalente de trietilamina. La solución de THF fue diluida con 125 mL de 1,2- dicloroetano y luego agregada, bajo N₂, durante dos horas a la solución de 1,1'- carbonildiimidazol. Después de terminar la adición, la mezcla fue agitada durante dos horas bajo N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo fue diluido con 300 mL de EtOAc, el cual fue lavado con 5 x 200 mL de HCl 2N, 3 x 300 mL de NaHCO₃ saturado, y 2 x 200 mL de salmuera. La capa de EtOAc fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y concentrada al vacío para proporcionar 34.27 g de 14, 80-90% puro por ¹H NMR. El compuesto 14 fue utilizado sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 3.83 (s, 3H), 4.34 (d, 1H, J=5.0), 5.65 (d, 1H, J=5.0), 7.36 (d, 2H, J=8.7), 7.60 (d, 2H, J=8.7).

Ejemplo 13: compuesto 15



El compuesto 14 (55.3 g, 0.184 mmol) fue disuelto en 375 mL de MeOH. La solución fue enfriada a 0°C y se agregó NaBH₄ (2 equivalentes, 13.9 g, 0.369 mol) en porciones, se tuvo cuidado que la temperatura no excediera los 20°C. Después de agregar la última porción, el enfriamiento terminó y la mezcla se agitó durante dos horas. Se agregó lentamente ácido acético glacial hasta lograr un pH de 7. La mezcla fue filtrada a través de Celite y concentrada al vacío. El residuo fue particionado entre EtOAc (375 mL) y HCL 2N (500 mL). La capa orgánica fue lavada con HCl 2N (2 x 300 mL), NeHCO₃ acuoso saturado (2 x 250 mL) y salmuera (250 mL), secada sobre Sa₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada al vacío. El producto fue cristalizado a partir de hexanos/EtOAc para proporcionar 26.3 g de 15. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 3.64;3.72 (m, 3H), 5.38 (d, 1H, J=5.1), 7.32 (d, 2H, J=8.6), 7.57 (d, 2H, J=8.6).

Ejemplo 14: compuesto 16

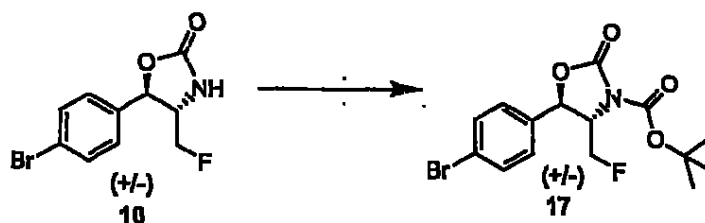


El compuesto 15 (7.67 g, 0.0278 mol) fue suspendido en 275 mL de CH₂Cl₂. Bajo N₂ y con agitación rápida, la mezcla bifásica fue enfriada a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se agregó por goteo DAST (5.51 mL, 6.72 g, 0.0417 mol) mediante jeringa durante 2-3 minutos. Después de 30 minutos la mezcla fue transferida a un baño de agua helada y agitada durante 30 minutos, tiempo durante el cual los sólidos se disolvieron. Otro 1 ML de DAST fue agregado para

6398

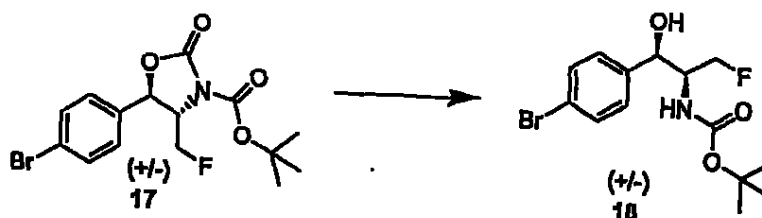
asegurar la terminación de la reacción. La mezcla fue agitada durante 20 minutos a 0°C y luego calentada a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego enfriada a 0°C. El DAST de exceso fue apodado mediante adición por gotco de NaHCO₃ acuoso saturado durante 30 minutos con agitación muy rápida. Después determinar el burbujeo, la capa acuosa fue levemente básica (7 < pH < 9). El CH₂Cl₂ fue diluido con un suficiente EtOAc (800 mL) para llevar la capa orgánica a la parte superior durante la extracción acuosa. La capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 300 mL), HCl 1 N (2 x 200 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 200 mL) y salmuera (1 x 150 mL) y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, la mezcla fue concentrada al vacío para proporcionar 8.13 g de aceite castaño. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 3.87-3.98 (dm, 1H, J=20 (F-CHN)), 4.54 (dd, 2H, J=46.7(CH₂-F), 4.2), 5.42 (d, 1H, J=5.1), 7.34 (d, 2H, J=8.4), 7.59 (d, 2H, J=8.4).

Ejemplo 15: Compuesto 17



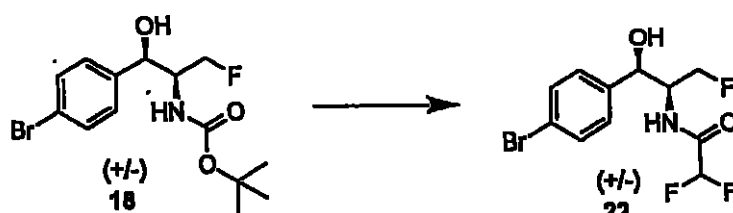
El compuesto 16 (8.13 g o 0.0297) fue disuelto en 200 mL de CH₃CN. Boo₂O (9.71 g, 1.5 equivalentes, 0.0446 mol) y DMAP (362 mg, 0.00297 mol, 0.1 equivalente) fueron agregados. La mezcla fue agitada durante dos horas a temperatura ambiente bajo N₂. La concentración de la mezcla al vacío fue seguida por particionamiento entre 200 mL de EtOAc y 200 mL de HCl 1 N. La capa de EtOAc fue lavada con HCl de 2N (3 x 100 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 mL) y salmuera. La capa de EtOAc fue filtrada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada al vacío. El residuo fue recrystalizado dos veces a partir de hexanos/EtOAc. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.53 (s, 9H), 4.29-4.40 (dm, 1H, J=24.6), 4.83-4.98 (m, 2H), 6.53 (d, 1H, J=4.2), 7.34 (d, 2H, J=8.4), 7.61, (d, 2H, J=8.4).

Ejemplo 16: Compuesto 18



El compuesto 17 (0.050 g, 0.134 mmol) fue suspendido en 5 mL de CH₃OH. Se agregó Cs₂CO₃ (8.7, 20 mol%, 0.0267 mmol) con agitación rápida a temperatura ambiente. Los sólidos se disolvieron en aproximadamente 10 minutos después de lo cual la agitación continuó durante 10 minutos, tiempo en el cual TLC (3:1 hexanos/EtOAc) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo fue particionado entre 20 mL de EtOAc y 10 mL de H₂O. La capa de H₂O fue acidificada levemente con HCl de acuoso 1N, la mezcla fue agitada vigorosamente y las capas fueron separadas. La capa de EtOAc fue lavada con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). El EtOAc fue secado sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío para proporcionar 43.4 mg (0.124 mmol) de 18 como una espuma blanca. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.33 (s, 9H), 3.90–4.57 (m, 4H), 7.29 (d, 2H, J=8.1), 7.46 (d, 2H, J=8.1).

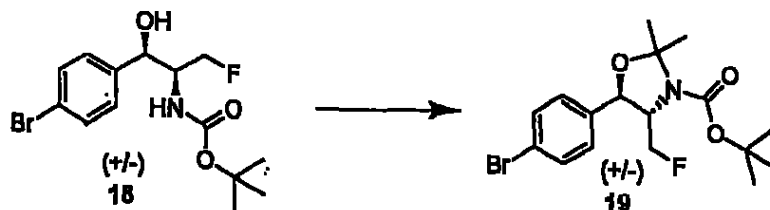
Ejemplo 17: Compuesto 22



El compuesto 18 (0.740 g, 2.13 mmol) fue agitado en 10 mL de TFA/H₂O (9/1, v/v) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue concentrada al vacío y particionada entre 30 mL de EtOAc y 30 mL de NaOH acuoso 1N. La mezcla fue agitada vigorosamente y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con salmuera (2x), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada al vacío para proporcionar 0.484 g (1.95 mmol, 92%) del producto, el cual fue disuelto en 20 mL de CH₂Cl₂. A este se agregó 1 mL de Et₃N y 1 mL de cloruro de difluoroacetilo, preparado según el procedimiento de la literatura (Yu, K-L, J. Med. Chem, 1996, 39-2411-2421.). Después de 1 hora, la mezcla fue concentrada al vacío. El residuo fue colocado en 10 mL de una solución 1:8:1 (v/v/v) de Et₃N/MeOH/H₂O y agitado durante una hora a temperatura ambiente para dividir cualquier grupo de difluoroacetilo sobre oxígeno bencilico. Luego la mezcla fue concentrada al vacío, y particionada entre EtOAc (50 mL) y HCl 1 N (50 mL). La capa de EtOAc fue lavada dos veces con 20 mL de HCl 1 N, dos veces con 20 mL de NaHCO₃ acuoso saturado y dos veces con 20 mL de salmuera. El EtOAc luego fue secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrado y concentrado al vacío. El compuesto 22 (584 mg, 1.79 mmol) fue utilizado sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.25–4.67 (m, 3H), 4.90 (d, 1H, J=3.9), 5.98 (t, 1H, J=53.9), 7.30 (d, 2H, J=8.6), 7.48 (d, 2H, J=8.6).

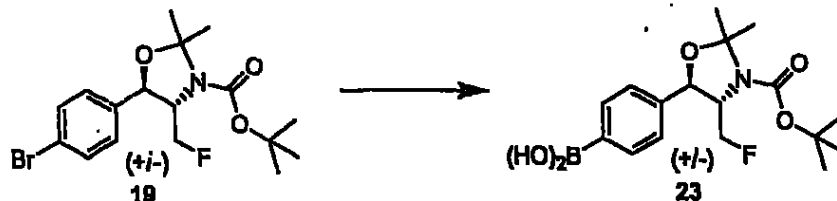
53 ⁴⁰⁰

Ejemplo 18: compuesto 19



El compuesto 18 (1.03 g, 2.94 mmol) fue disuelto en CH₂Cl₂ (30 mL) en una matraz de fondo redondo de 50 mL. Se agregó mediante jeringa 2-metoxipropeno (339 μ L, 3.54 mmol), seguido por un cristal único de hidrato de ácido p-toluenosulfónico (p-TsOH). Después de aproximadamente un minuto, la mezcla se tornó amarilla. TLC (4:1 hexanos/EtOAc) mostró algo de 18 aún presente. Se agregaron cinco gotas adicionales de metoxipropeno seguidas dos minutos después por otras cinco gotas, tiempo en el cual TLC indicó que la reacción estaba completa. El CH₂Cl₂ fue removido al vacío y el residuo fue particionado entre EtOAc (75 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La capa de EtOAc fue lavada dos veces con 50 mL de NaHCO₃ y dos veces con salmuera. La capa de EtOAc fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y evaporada para proporcionar un aceite amarillo (1.08 g, 2.76 mmol) que se solidificó a un sólido ceroso, el cual fue utilizado sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.49 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.70-3.85 (m, 1H), 4.34-4.53 (m, 2H), 5.08, (d, 1H, J=7.5), 7.37 (d, 2H, J=8.6), 7.54 (d, 2H, J=8.6).

Ejemplo 19: Compuesto 23

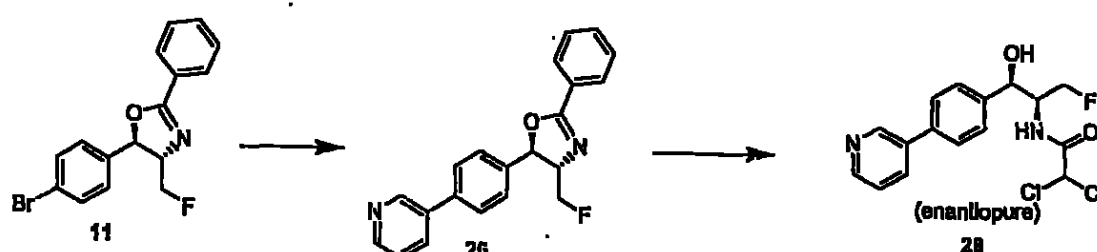


El compuesto 19 (309 mg, 0.796 mmol) fue colocado en una matraz de fondo redondo de 50 mL equipada con una barra de agitación magnética. La matraz fue inmediatamente tapada con un septo de caucho y lavada con N₂ seco. Se agregó THF anhidro (15 mL) mediante jeringa y se utilizó una cánula larga para lavar el solvente con N₂ durante 10 minutos. La mezcla luego fue enfriada a -78°C. Con agitación vigorosa, se agregó por goteo n-BuLi (850 μ L, 0.995 mmol) mediante jeringa durante 3 minutos para proporcionar una solución de color naranja claro. Después de 20 minutos, se agregó por goteo durante un minuto B(OMe)₃ (158 μ L, 1.39 mmol),

403
Sh 401

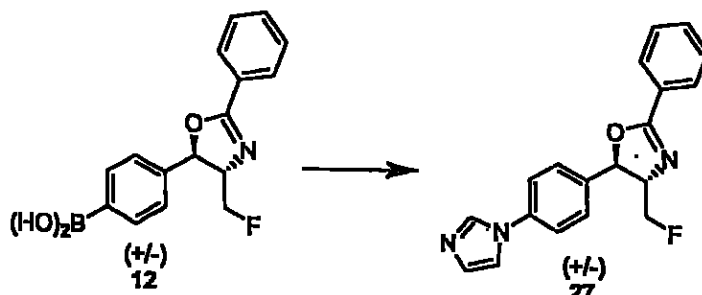
el cual había sido almacenado sobre tamices moleculares activados 4Å durante al menos 48 horas, utilizando una jeringa hermética secada en horno. La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada bajo N₂ durante 16 horas. Aproximadamente 20 mL de NH₄Cl acuoso saturado fue agregado con agitación vigorosa, lo cual resultó en un precipitado blanco disperso en dos fases líquidas. La mezcla fue agitada durante 90 minutos adicionales y luego fue diluida con EtOAc y agua hasta que todo el precipitado se disolvió. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el EtOAc fue removido al vacío para proporcionar 328 mg de aceite amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 23 (163 mg). ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.49 (s, 9H), 1.56 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.74-3.88 (m, 1H), 4.33-1.52 (m, 2H), 5.10 (d, 1H, J=7.5), 7.43 (d, 2H, J=8.1), 7.64 (d, 2H, J=8.1). LRMS (ESI⁺) m/z; 352.2 (M-H⁺ C₁₇H₂₄BFNO₅ requiere 352.7).

Ejemplo 20: Compuesto 28



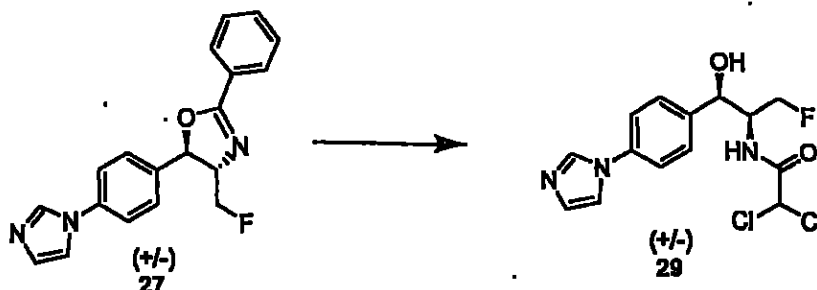
Este es un ejemplo del método A de acoplamiento de Suzuki. El compuesto 11 (47 mg, 0.14 mmol) y ácido piridina-3-borónico (21 mg, 0.17 mmol) fueron disueltos en 5.0 mL de THF, se agregaron Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.0098 mmol) y 3.0 mL de Na₂CO₃ acuoso al 10% (w/v). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 18 horas, enfriada, diluida con EtOAc y lavada dos veces con Na₂CO₃ acuoso al 10% (w/v) y dos veces con salmuera. La capa de EtOAc luego fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y concentrada al vacío. La cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 1:1 hexanos/EtOAc) proporcionó 47 mg (0.14 mmol) de 26. El intermedio 26 fue calentado a 105 °C en un tubo sellado con HCl acuoso 6M y mantenido a esa temperatura durante 16 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y basificada a pH 10 con NaOH 3 N. El producto fue extraído a EtOAc, el cual fue secado sobre Na₂SO₄, filtrado, y concentrado al vacío para proporcionar 42 mg de la amina libre desprotegida, contaminado con el subproducto relacionado con ácido benzoico esperado que surge de la escisión del grupo protector. El residuo crudo fue dicloroacetilado como en la síntesis de 29. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 7.5% en CH₂Cl₂ proporcionó 10 mg del producto. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.31-4.74 (m, 3H), 5.02 (d, 1H, J=3.6), 6.27 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.64 (d, 2H, J=8.4), 8.09 (ddd, 1H, J=8.0, 2.3, 1.5), 8.50 (br, d, 1H, J=3.9), 8.78 (br, s, 1H). LRMS (ESI⁺) m/z; 356.9 (calculado para M+H⁺ C₁₆H₁₈Cl₂FN₂O₂ 367.0).

Ejemplo 21: Compuesto 27



Ácido borónico 12 (43 mg, 0.144 mmol), imidazol (15 mg, 0.215 mmol) y tamices moleculares en polvo 4Å (110 mg) fueron combinados en CH₂Cl₂ (4.0 mL) y piridina (23 uL). Con agitación rápida se agregó Cu(OAc)₂ (26 mg, 0.144 mmol) y la mezcla fue agitada, expuesta al aire durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue apagada con 3 mL de NH₃ 2 M en MeOH. La mezcla fue filtrada a través de Celite y concentrada al vacío. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna rápida (19:1 CH₂Cl₂/MeOH). Aunque ¹H HMR indicó que un subproducto significativo había eluido con el producto deseado, la mezcla fue utilizada sin purificación adicional. LRMS (ESI⁺) m/z; 321.9 (calculado para M+H⁺ C₁₈H₁₇FN₃O 322.1).

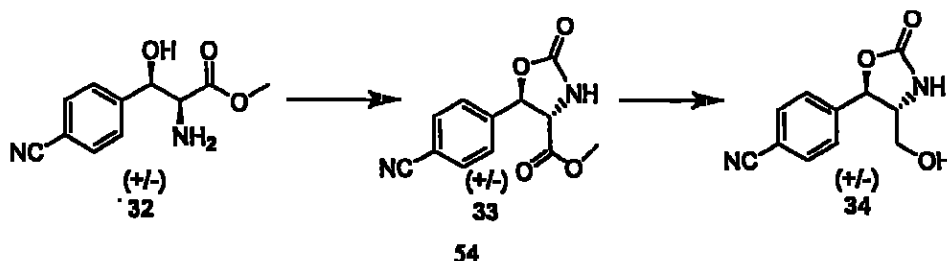
Ejemplo 22: Compuesto 29



El compuesto 27 (27 mg, 0.084 mmol) fue calentado con HCL 6 N (3.0 mL) hasta 100 °C en un tubo sellado y mantenido durante 16 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, basicada con NaOH 3 N acuoso y extraída tres veces con EtOAc. Las fracciones de EtOAc combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas, y concentradas al vacío para proporcionar 9 mg del residuo. LRMS (ESI⁺) m/z; 236.1 (calculado para M+H⁺ C₁₂H₁₅FN₃O 236.1).

El residuo fue sometido a reflujo en MeOH (5.0 mL) conteniendo Et₃N (26 uL, 0.189 mmol) y dicloroacetato de metilo (13 uL, 0.126 mmol) durante 3 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y purificada mediante cromatografía de gel de sílice (7.5% MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 29 (6.0 mg, 0.017 mmol). ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.33-4.75 (m, 3H), 5.03 (d, 1H, J=3.3), 6.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 5H), 8.10 (s, 1H). LRMS (ESI⁺) m/z; 345.8 (calculado para M+H⁺ C₁₄H₁₆C₂FN₃O₂ 346.0).

Ejemplo 23 : Compuesto 34

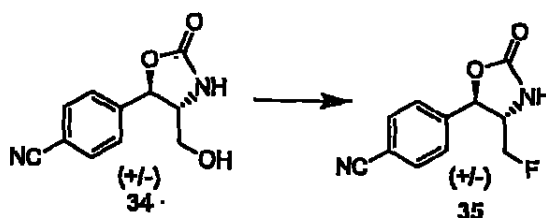


56
403

El compuesto 32 fue preparado mediante el procedimiento de Pines. En una matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 5.06 g, 31.2 mmol) y Et3N (2.17 mL, 15.6 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL). El compuesto 32 (4.00 g, 15.6 mmol) fue agregado a un tubo de ensayo conteniendo 1,2-dicloroetano (50 mL). Se agregó Et3M (4.34 mL, 31.2 mmol) al tubo de ensayo ante lo cual se formó una suspensión espesa. Se agregó 1,2-dicloroetano (20 mL) y THF (50 mL) para diluir la suspensión. La mezcla fue agregada por porciones a la suspensión CDI durante 30 minutos. La mezcla la cual se volvió más homogénea y se tornó amarilla fue agitada durante 12 horas. El solvente fue removido al vacío y el residuo fue particionado entre HCl acuoso 2 N y EtOAc. La capa de EtOAc fue lavada con HCl 2 N (2 x 45 mL), NaHCO3 acuoso saturado (2 x 30 mL) y salmuera. Fue secada sobre NaSO4 anhidro, filtrada y evaporada para proporcionar 3.27 g de 33 como un sólido amarillo esponjoso, el cual fue utilizado sin purificación adicional.

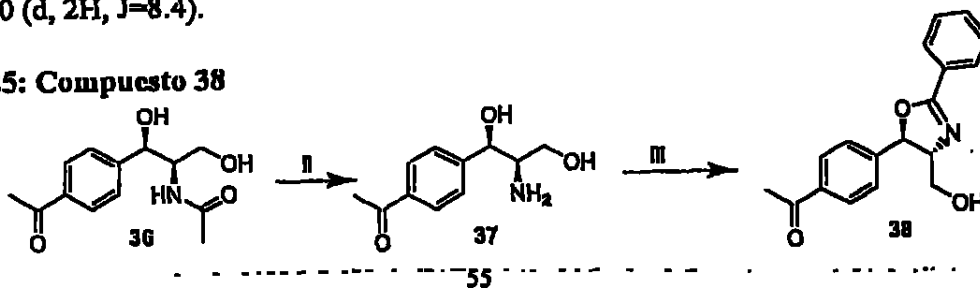
El compuesto 33 (1.00 g, 4.06 mmol) fue disuelto en MeOH (50 mL) y enfriado a 0°C en un baño helado. Durante 5 minutos se agregó NaBH4 (308 mg, 8.13 mmol) por porciones. Después que el burbujeo terminó, TLC (MeOH al 5% en CH2Cl2) que aún había material de inicio así que se agregaron 100 mg adicionales de NaBH4. Después que el burbujeo terminó, la mezcla fue apagada con HOAc glacial hasta que se obtuvo un pH de aproximadamente 7. La mezcla fue concentrada al vacío y particionada entre EtOAc y HCl 1 N. La capa de EtOAc fue lavada con NaHCO3 acuoso saturado (2 x 40 mL) y salmuera (40 mL) y secada sobre Na2SO4 anhidro. El producto fue aislado mediante cromatografía de gel de sílice (2% a 3% a 4% a 10% MeOH en CH2Cl2) para proporcionar 128 mg de 34 como un aceite. Se obtuvo producto adicional mediante evaporación de la capa acuosa seguido por trituración con EtOAc caliente (153 mg, 281 mg total). ¹H NMR (300 MHz CD3OD): δ 3.69 (br s, 3H), 5.50 (br s, 1H), 7.58 (d, 2H, J=7.8), 7.79 (d, 2H, J=7.8).

Ejemplo 24: Compuesto 35



Se realizó fluoración utilizando DAST como en la síntesis del compuesto 11. ¹H NMR (300 MHz CD3OD): δ 3.89-3.97 (m, 1H), 4.49-4.66 (m, 2H), 5.55 (d, 1H, J=4.8), 7.59 (d, 2H, J=8.1), 7.80 (d, 2H, J=8.4).

Ejemplo 25: Compuesto 38

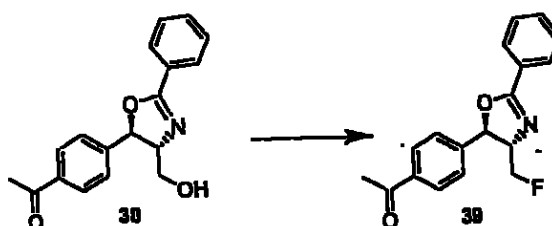


57
404

El compuesto 36 (2.12 g), fue preparado mediante el procedimiento de von Strandtmann, *supra*. Se calentó con H₂SO₄ acuoso al 10% a 100°C en un tubo sellado y se mantuvo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue basificada con NaOH 1 M y extraída tres veces con n-butanol. Las fracciones de n-butanol fueron combinadas y secadas sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue evaporado para proporcionar 1.61 g de 37.

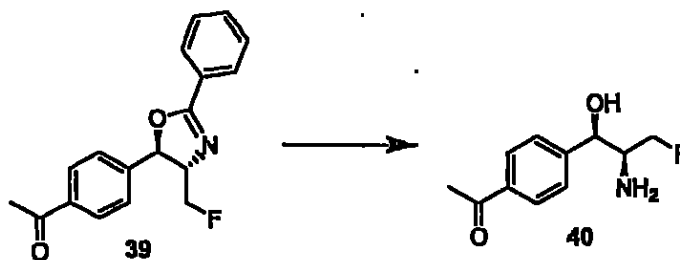
El compuesto 37 (1.61 g, 7.70 mmol) fue disuelto en 1,2-diclorometano (100 mL), junto con hidrocloreuro de benzimidato (1.42 g, 7.70 mmol), y Et₃N (1.06 mL, 7.70 mmol). La mezcla fue sometida a reflujo durante 12 horas, enfriada a temperatura ambiente y diluida con EtOAc. La solución fue lavada con NH₄Cl acuoso saturado (3x) y saturada NaHCO₃ (1x) y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue precipitado a partir de EtOAc con enfriamiento y adición de varias gotas hexanos para proporcionar 0.62 g de 38 (2.1 mmol). ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 2.60 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H, J=11.3, 5.9), 3.89 (dd, 1H, J=11.3, 4.1), 4.14-4.20 (m, 1H), 5.70 (d, 1H, 6.3), 7.47-7.61 (m, 5H), 8.01-8.05 (m, 4H).

Ejemplo 26: Compuesto 39



El compuesto 38 (0.62 g, 2.1 mmol) fue suspendido en CH₂Cl₂ (15 mL) y enfriado hasta -78°C. Se agregó DAST (0.42 mL, 3.1 mmol) mediante jeringa y la solución fue agitada durante la noche, tiempo durante el cual se dejó llegar hasta temperatura ambiente. El solvente fue removido al vacío y el producto fue aislado mediante cromatografía de gel de sílice (1:4 EtOAc/hexanos) para proporcionar 0.17 g de 39. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 2.80 (s, 3H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.79-4.81 (m, 1H), 5.74 (d, 1H, 6.9), 7.48-7.63 (m, 5H), 8.01-8.07 (m, 4H).

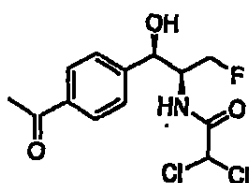
Ejemplo 27: Compuesto 40



403
S6405

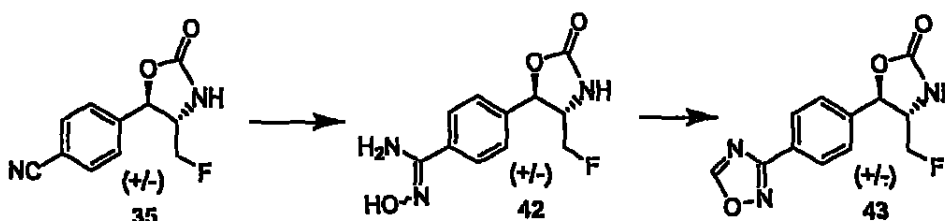
El compuesto 39 (0.17 g, 0.58 mmol) fue suspendido en HCl acuoso 6 N (5 mL) en un tubo sellado. La mezcla fue calentada a 100°C y mantenida durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue basificada con NaOH 3 N y el producto fue extraído a CH₂Cl₂ (3x). Las fracciones de CH₂Cl₂ combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas para proporcionar 40 (0.113 g, 0.541 mmol). ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 2.60 (s, 3H), 3.04–3.15 (m, 1H), 4.09–4.48 (m, 3H), 4.71 (d, 1H, J=6.0), 7.52 (d, 2H, J=8.1), 7.90 (d, 2H, J=8.1).

Ejemplo 28: Compuesto 41



El compuesto 40 fue dicloroacetilado para proporcionar 41 en la misma forma que 27 fue convertido en 29. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 2.57 (s, 3H), 4.31–4.78 (m, 3H), 5.03 (d, 1H, J=3.3), 6.23 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J=8.6), 7.95 (d, 2H, J=8.6).

Ejemplo 29: Compuesto 43

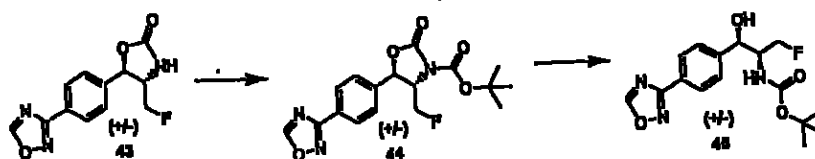


El compuesto 35 (100 mg, 0.454 mmol) fue disuelto en 3 mL de EtOH y transferido a una matraz de fondo redondo de 25 mL. se agregó hidrocloreuro de hidroxilamina (38 mg, 0.545 mmol) seguido por Et₃N (127 uL, 0.909 mmol). La mezcla fue agitada a reflujo durante tres horas, tiempo en el cual TLC indicó consumo total del material de inicio. La mezcla fue concentrada al vacío a 232 mg de aceite amarillo, el cual fue utilizado sin purificación adicional. Una porción del aceite (115 mg) fue disuelto en 10 mL de trietilortoformato. La mezcla fue

58
50

agitada a 120°C bajo N₂ durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 48 horas. El ortoformato de trietilo fue removido al vacío y el residuo fue particionado entre EtOAc y NaOH acuoso saturado 1 N. La capa orgánica fue lavada con NaOH acuoso 1N (2x) y salmuera (2X). La capa de EtOAc fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y evaporada para proporcionar 84 mg de aceite. El producto fue purificado mediante cromatotron (placa de sílice de 1 mm, 60:40 a 50:60 u 4:60 hexanos/EtOAc). Otra purificación mediante cromatotron (MeOH al 2% en CH₂Cl₂) proporcionó 43 (20 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 3.93;4.04 (m, 1H), 4.49-4.67 (m, 2H), 5.63 (d, 1H, J=5.1), 7.59 (d, 2H, J=8.3), 8.17 (d, 2H, J=8.3), 9.28 (s, 1H).

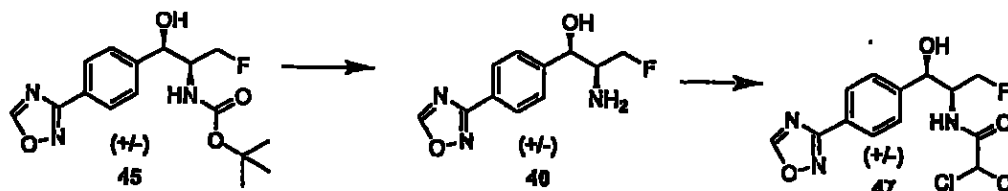
Ejemplo 30. Compuesto 45



El compuesto 43 (20 mg, 0.076 mmol) fue disuelto en CH₃CN (2 mL). Se agregó Boc₂O (25 mg, 0.114 mmol) seguido por un cristal único de DMAP (aproximadamente 1 mg, 0.008 mmol). Después de 2 horas, TLC (1:1 hexanos/EtOAc) indicó que la reacción estaba completa. El CH₃CN fue removido al vacío y el sólido blanco resultante fue disuelto en EtOAc, el cual fue lavado con HCl acuoso 1 N (2x), seguido por NaHCO₃ (2x), luego salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada al vacío para proporcionar 44 como un sólido blanco (28 mg).

El compuesto 44 (0.028 mg, 0.072 mmol) fue disuelto en MeOH (2 mL) y se agregó Cs₂CO₃ (5 mg, 0.014 mmol) en una porción única. Después de 1 hora, TLC (1:1 hexanos/EtOAc) mostró un producto único. El solvente fue removido al vacío, se agregó EtOAc y la mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Luego se agregó H₂O, seguido por HCl 0.5 M por goteo hasta que todos los sólidos se disolvieron. La fase orgánica fue lavada con HCl 0.5 N, seguido por NaHCO₃ acuoso saturado (2x) y salmuera. La capa orgánica luego fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada para proporcionar una aceite amarillo, el cual fue purificado mediante cromatotron (placa de sílice de 1 mm, 4:1 hexanos/EtOAc a 1:1 hexanos/EtOAc) para proporcionar 45 (13 mg, 0.039 mmol). ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.31 (s, 9H), 4.01-4.63 (m, 3H), 4.94 (d, 1H, J=2.7), 7.55 (d, 2H, J=8.4), 9.24 (s, 1H).

Ejemplo 31: Compuesto 47

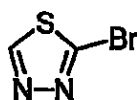


409
60407

El compuesto 45 fue disuelto en 2.5 mL de 9:1 TFA/H₂O en una matraz de 10 mL. la mezcla fue agitada temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo en el cual TLC indicó la terminación de la reacción. La mezcla fue concentrada al vacío y particionado con agitación rápida entre NaOH acuoso 1N y EtOAc. La capa de EtOAc fue lavada con salmuera(1x), secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y evaporada para proporcionar 11 mg de 46 como un aceite.

A 6 mg (0.025 mmol) de 46 en una matraz de fondo redondo se agregó MeOH (2 mL), seguido por Et₃N (3.5 uL, 0.025 mmol) y dicloroacetato de metilo (13.1 uL, 0.025 mmol). La mezcla fue sometida a reflujo durante cuatro horas tiempo en el cual TLC indicó que no había ocurrido reacción. Se agregó 26.2 uL adicionales de dicloroacetato de metilo seguido por 7 uL de Et₃N. La mezcla fue sometida a reflujo durante 20 horas después de lo cual TLC indicó que la reacción estaba completa. El producto fue purificado a través de cromatotron (placa de gel de sílice 1 mm, 99:1 CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar 5 mg de 47. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.32-4.72 (m, 3H), 5.03 (d, 1H, J=2.7), 6.25 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, J=8.3), 9.24 (s, 1H). LRMS (ESI⁺) m/z; 346.0 (M+H⁺ C₁₃H₁₁Cl₂FN₃O₃ requiere 346.0).

Ejemplo 32: Compuesto 24

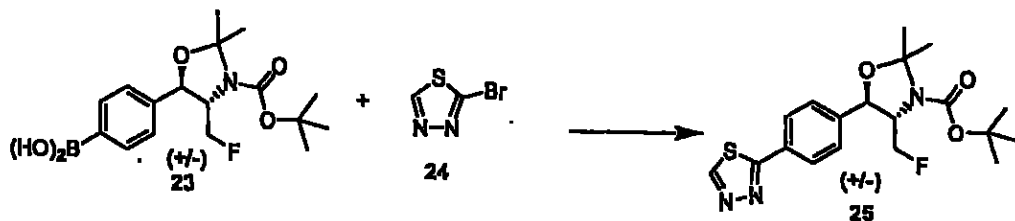


24

En una matraz de fondo redondo de 200 mL, se agregó 2-amino-1,3,4-tiadiazol (1.00 g, 9.89 mmol) a 10 mL de HBr acuoso al 48%. Se agregó agua (10 mL) para proporcionar una solución amarilla en la cual la mayoría de sólidos se disolvieron. La mezcla fue enfriada a 0°C y se agregó CuBr (142 mg, 0.989 mmol) para proporcionar una solución marrón opaca con algo de precipitado. NaNO₂ (682 mg, 9.89 mmol) fue disuelta en 25 mL de H₂O y agregada por goteo durante 45 minutos a la mezcla de tiadiazol. La mezcla se volvió verde oscura y opaca con las primeras gotas de la solución de NaNO₂. Lentamente, la solución se volvió amarilla castaña y evolucionó gas marrón. La mezcla fue agitada durante 10 minutos más a 0°C desde el momento en que comenzó la evolución de gas. La mezcla fue calentada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó por goteo NaHCO₃ acuoso saturado hasta que el burbujeo terminó y el pH fue 8.5. A esto se agregó 50 mL de EtOAc y la mezcla bifásica se agitó rápidamente. La mezcla fue filtrada través de un cojin de Celite para remover los sólidos y luego las capas fueron separadas. Las capas organicas fueron lavadas con salmuera (2X). La capa acuosa fue extraida con EtOAc y lavada con salmuera (1X). Las capas organicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄. El restante material acuoso fue extraido una vez más mediante agitación vigorosa con EtOAc (50 mL) durante 12 horas. Esta capa de EtOAc fue lavada con salmuera y combinada con el EtOAc ya estaba siendo secado sobre Na₂SO₄. La solución fue filtrada y evaporada al vacío para proporcionar 24 como un sólido de color canela (1.22 g, 7.36 mmol), el cual fue utilizado sin purificación adicional.

460
61
408

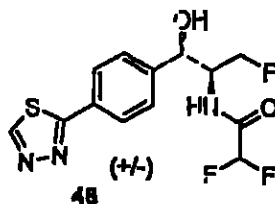
Ejemplo 33: Compuesto 25



Este es un ejemplo del método B de acoplamiento de Suzuki. El compuesto 23 (19 mg, 0.0538 mmol) fue disuelto en THF (1 mL), DMF (1 mL), y H₂O (0.5 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta que todos los materiales se disolvieron y luego se agregó 2-bromo-1,3,4-thiadiazol (24, 5.0 mg, 0.027 mmol). La solución fue purgada con N₂ durante 5 minutos mediante una aguja larga. Se agregó PdCl₂(dppf) y luego la solución fue nuevamente purgada con N₂ durante 5 minutos. Luego la mezcla fue agitada a 55°C durante 18 horas bajo N₂ y luego a temperatura ambiente durante 30 horas adicionales. La solución marrón clara resultante fue concentrada al vacío. El compuesto 25 (5.4 mg, 0.0137 mmol) fue obtenido como un aceite amarillo mediante purificación de cromatografía (gel de sílice, placa de 1 mm, 1:9 EtOAc/hexano a 1:4 EtOAc/hexano).

Se encontró que el rendimiento podía ser sustancialmente mejorado conmutando al método C de acoplamiento. Los compuestos 23 (0.330 g, 0.934 mmol) y 24 (0.385 g, 2.34 mmol) fueron disueltos en una mezcla de tolueno, se agregó n-butano, y H₂O (8 mL; 8 mL; 2 mL) y Cs₂CO₃ (0.912 g, 2.80 mmol). La mezcla fue purgada con N₂ y se agregó Pd(PPh₃)₄. La mezcla nuevamente fue purgada con N₂ durante 5 minutos y luego agitada rápidamente a 70°C bajo N₂ durante 12 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y el residuo fue particionado entre H₂O (15 mL) y EtOAc (75 mL). Las capas fueron separadas y el EtOAc fue lavado con salmuera (2 x 50 mL). El EtOAc fue secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrado, y concentrado al vacío para proporcionar 0.720 g de aceite amarillo. El compuesto 25 (0.220 g) fue obtenido mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 5:1 a 2:1 a 1:1 hexano/EtOAc. ¹H-NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.50 (s, 9H), 1.58 (s, 3H), 3.80-3.94 (m, 1H), 4.42-4.61 (m, 2H), 5.20 (d, 1H, J=7.5), 7.64 (d, 2H, J=8.3), 8.05 (d, 2H, J=8.3), 9.45 (s, 1H).

Ejemplo 34: Compuesto 48

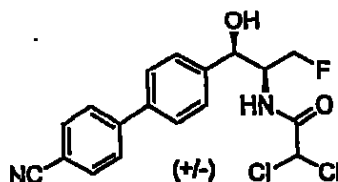


24
62
409

El compuesto 25 (5.4 mg, 0.014 mmol) fue transferido a una matraz de fondo redondo de 25 mL y se agregó 25 mL de 9:1 TFA/H₂O (v/v). La mezcla amarilla clara resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente fue removido al vacío y el residuo fue disuelto tres veces en una mezcla de MeOH y tolueno, el cual fue evaporado hasta casi sequedad cada vez. El producto fue recuperado como un aceite (4.9 mg, 0.013 mmol), y se utilizó sin purificación adicional.

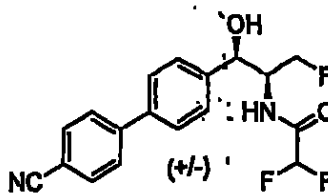
En una matraz de fondo redondo de 10 mL, el anterior producto fue disuelto en 2 mL de MeOH. A este se agregó Et₃N (9.7 μ L, 0.070 mmol) seguido por difluoroacetato de metilo (3.0 μ L, 0.035 mmol). La mezcla fue sometida a reflujo durante 16 horas, punto en el cual TLC indicó que aún quedaba algo del material de inicio. Se agregaron 3 gotas adicionales de Et₃N seguido por 2 gotas de difluoroacetato de metilo. Después de 3 horas, todo el material de inicio fue consumido. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y evaporada hasta sequedad al vacío. El compuesto 48 (4.1 mg, 0.12 mmol) fue obtenido mediante purificación de cromatotron (gel de sílice, placa de 1 min). ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 3.69-3.70 (m, 1H), 4.30-4.71 (m, 2H), 4.92 (d, 1H, J=8.1), 7.64 (d, 2H, J=8.3), 8.08 (d, 2H, J=8.3), 9.47 (s, 1H).

Ejemplo 35: Compuesto 49



El intermedio de biarilo fue preparado a partir de 18 y el ácido borónico apropiado utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. La remoción del grupo boc fue realizada mediante breve tratamiento con 90/10 (v/v) TFA/H₂O. La dicloroacetilación fue realizada como en la síntesis de 29. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.31-4.80 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, J=3.6), 6.26 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J=8.3), 7.65 (d, 2H, J=8.3), 7.79 (s, 4H). LRMS (ESI⁺) m/z; 379.0 (M-H⁺ C₁₈H₁₄Cl₂FN₂O₂ 379.0).

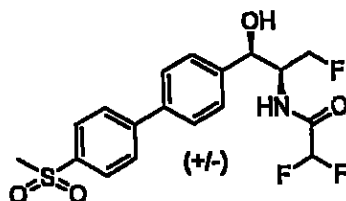
Ejemplo 36: Compuesto 50



63
6410

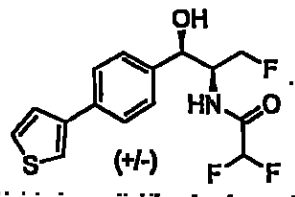
El intermedio de biarilo fue preparado a partir de 22 y el ácido borónico apropiado utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.27-4.68 (m, 3H), 4.99 (d, 1H, $J=4.5$), 6.00 (t, 1H, $J=53.9$), 7.52 (d, 2H, $J=8.1$), 7.67 (d, 2H, $J=8.1$), 7.76-7.82 (m, 2H) (m, 2H) LRMS (ESI $^-$) m/z ; 347.1 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ requiere 347.1).

Ejemplo 37: Compuesto 51



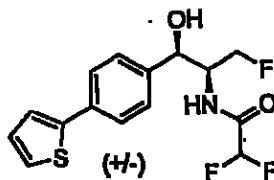
El intermedio de biarilo fue preparado a partir de 22 y el ácido borónico apropiado utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 3.14 (s, 3H), 4.30-4.68 (m, 3H), 5.00 (d, 1H, $J=4.5$), 6.00 (t, 1H, $J=54$), 7.53 (d, 2H, $J=8.3$), 7.70 (d, 2H, $J=8.3$), 7.88 (d, 2H, $J=5.6$), 8.00 (d, 2H, $J=8.6$) (m, 2H) LRMS (ESI $^-$) m/z ; 400.1 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ requiere 400.1).

Ejemplo 38: Compuesto 52



El intermedio de biarilo fue preparado a partir de 22 y el ácido borónico apropiado utilizando el método B de acoplamiento de Suzuki. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.26-4.64 (m, 3H), 4.93 (d, 1H, $J=4.8$), 6.01 (t, 1H, $J=63.9$), 7.40-7.45 (m, 4H), 7.80-7.66 (m, 3H), (m, 2H) LRMS (ESI $^-$) m/z ; 400.1 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ requiere 328.1).

Ejemplo 39: Compuesto 53

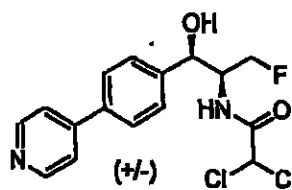


413
61
0411

El intermedio de biarilo fue preparado partir de 22 y el ácido borónico apropiado utilizando el método B de acoplamiento de Suzuki. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.33-4.79 (m, 3H), 5.03 (d, 1H, $J=3.3$), 6.26 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, $J=8.4$), 7.69-7.75 (m, 4H), 8.56 (d, 2H, $J=5.7$).

LRMS (ESI^+) m/z ; 357.1 (calculado para $\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ 357.1).

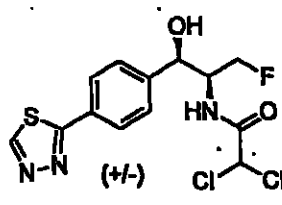
Ejemplo 40: Compuesto 54



El intermedio de biarilo fue preparado partir de 18 y el ácido borónico utilizando el método B de acoplamiento de Suzuki. La remoción del grupo Boc fue realizada mediante tratamiento breve con 9/1 (v/v) TFA/ H_2O . La dicloroacetilación fue realizada como en la síntesis de 29. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.33-4.75 (m, 3H), 5.03 (d, 1H, $J=3.3$), 6.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 5H), 8.10 (s, 1H).

LRMS (ESI^+) m/z ; 345.8 (calculado para $\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ 346.0).

Ejemplo 41: Compuesto 55

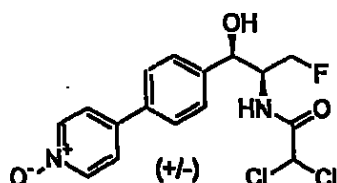


El intermedio de biarilo fue preparado partir de ácido borónico 23 y el compuesto 24 utilizando el método B de acoplamiento de Suzuki. La remoción de los grupos protectores fue realizada mediante tratamiento breve con 9/1 (v/v) TFA/ H_2O . La dicloroacetilación fue realizada como en la síntesis de 29. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.34-4.76 (m, 3H), 5.04 (d, 1H, $J=3.0$), 6.24 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, $J=8.3$), 7.97 (d, 2H, $J=8.3$), 9.42 (s, 1H).

LRMS (ESI^+) m/z ; 362.0 (calculado para $\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ 362.0).

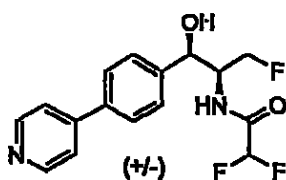
1544
412

Ejemplo 42: Compuesto 56



El compuesto 54 (29.4 mg, 0.0824 mmol) fue disuelto en 5 mL de CH₂Cl₂. La mezcla fue enfriada a 0°C y se agregó ácido m-clorobenzoico (m-CPBA, 38 mg, 0.16 mmol) con agitación. Después de 5 minutos la mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 12 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y el producto fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo sucesivamente con 2%, 3%, 4%, 8% y 10% de MeOH en CH₂Cl₂. El compuesto 56 fue obtenido como un sólido blanco (22.6 mg, 0.060 mmol). ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.32-4.75 (m, 3H), 5.03 (d, 1H, J=3.3), 6.5 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, J=8.4), 7.74 (d, 2H, J=8.4), 7.84 (d, 2H, J=7.2), 8.34 (d, 2H, J=7.2) LRMS (ESI⁺) m/z; 371.0 (calculado para M-H⁺ C₁₆H₁₄Cl₂FN₂O₃ 371.0).

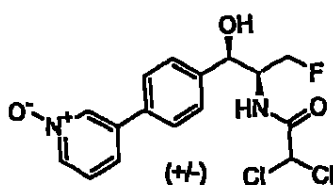
Ejemplo 43: Compuesto 57



El intermedio de biarilo fue preparado partir de 18 y el ácido borónico apropiado utilizando el método B de acoplamiento de Suzuki. La remoción del grupo protector fue realizada mediante tratamiento breve con 9/1 (v/v) TFA/H₂O. La dicloroacetilación fue realizada como en la síntesis de 48. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.28-4.68 (m, 3H), 5.00 (d, 1H, J=4.2), 5.99 (t, 1H, J=53.9), 7.55 (d, 2H, J=8.1), 7.70-7.77 (m, 4H), 7.84 (d, 2H, J=7.2), 8.56 (d, 2H, J=6.3). LRMS (ESI⁺) m/z; 325.2 (calculado para M+H⁺ C₁₅H₁₃F₃N₂O₂ 325.1).

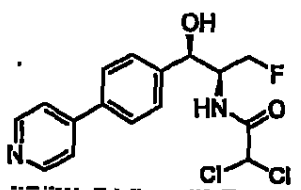
413

Ejemplo 44: Compuesto 58



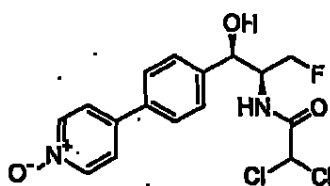
El compuesto 58 fue preparado a partir de 68 como 56 fue a partir de 54. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.30-4.75 (m, 3H), 5.02 (d, 1H, $J=3.3$), 6.25 (s, 1H), 7.66-7.67 (m, 5H), 7.87 (d, 1H, $J=8.1$), 8.30 (d, 1H, $J=7.2$), 8.58 (br, s, 1H). LRMS (ESI^+) m/z ; 371.0 (calculado para $\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 371.0).

Ejemplo 45: Compuesto 59



El intermedio de biarilo fue preparado a partir de 11 y el ácido borónico apropiado utilizando el método A de acoplamiento Suzuki. El grupo protector de feniloxazolina fue removido y el grupo de dicloroacetato fue introducido como en la síntesis de 29. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.30-4.75 (m, 3H), 5.02 (d, 1H, $J=3.6$), 6.26 (s, 1H), 7.54-8.70 (m, 8H). LRMS (ESI^+) m/z ; 354.8 (calculado para $\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$ 355.0).

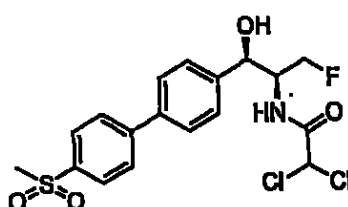
Ejemplo 46: Compuesto 60



416
414

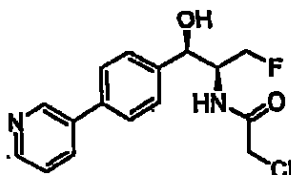
El compuesto 60 fue preparado partir del compuesto 59 en la misma forma que otros N-óxidos de piridina en estos ejemplos fueron formados a partir de la piridina correspondiente. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.33-4.78 (m, 3H), 6.03 (d, 1H, $J=3.3$), 6.25 (s, 1H), 7.57 (d, 2H, $J=8.4$), 7.75 (d, 2H, $J=8.4$), 7.87 (d, 2H, $J=7.5$), 8.38 (d, 2H, $J=7.5$). LRMS (ESI) m/z ; 370.8 (calculado para M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 371.0).

Ejemplo 47: Compuesto 61



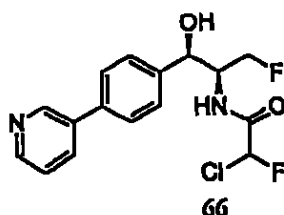
El intermedio de biarilo fue preparado partir de 11 y el ácido borónico apropiado utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. El grupo protector de oxazolina de fenilo fue dividido y se introdujo dicloroacetato como en la síntesis de 29. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.36-4.75 (m, 3H), 5.02 (d, 1H, $J=3.8$), 6.27 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, $J=8.3$), 7.68 (d, 2H, $J=8.3$), 7.87 (d, 2H, $J=8.7$), 8.01 (d, 2H, $J=8.7$). LRMS (ESI) m/z ; 431.8 (calculado para M-H^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FNO}_2\text{S}$ 432.0).

Ejemplo 48: Compuesto 62



El intermedio de amina libre fue preparado como en la síntesis de 28. El nitrógeno fue monocloroacetilado utilizando cloruro de cloroacetilo. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.00-4.03 (m, 2H), 4.27-4.70 (m, 3H), 5.00 (d, 1H, $J=3.9$), 7.49-7.65 (m, 3H), 7.66 (d, 2H, $J=8.4$), 8.09 (d, app t, 1H, $J=8.2, 4$), 8.60 (dd, 1H, $J=4.8, 1.5$), 8.78 (br d, 1H, $J=2.4$). LRMS (ESI) m/z ; 321.80 (calculado para M+H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ 357.1).

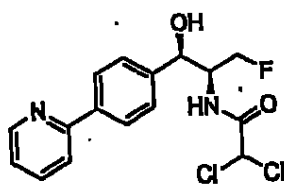
Ejemplo 49: Compuesto 63



69-417
415

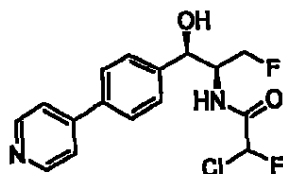
Se preparó en la misma forma que 28 utilizando clorofluoroacetato etílico. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.31-4.70 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, $J=3.9$), diastereoisomero mayor 6.49 (d, 1H, $J=49.8$), diastereoisomero menor 6.51 (d, 1H, $J=48.8$), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.63-7.67 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.49;8.51 (m, 1H), 8.78 (br d, 1H, $J=1.5$). LRMS (ESI) m/z ; 338.9 (calculado para M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 339.1).

Ejemplo 50: Compuesto 64



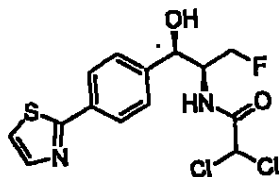
El intermedio de biarilo fue preparado partir de 12 y 2-bromopiridina utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.28-4.74 (m, 3H), 5.02 (d, 1H, $J=3.8$), 6.27 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.53 (d, 2H, $J=8.1$), 7.18-7.93 (m, 4H), 8.58-8.60 (m, 1H). LRMS (ESI) m/z ; 354.8 (calculado para M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FNO}_2\text{S}_2$ 355.0).

Ejemplo 51: Compuesto 65



El compuesto 65 fue preparado en la mismas forma que 59 utilizando clorofluoruroacetato etílico. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.32-4.70 (m, 3H), 5.02 (d, 1H, $J=3.6$), diastereoisomero principal 6.48 (d, 1H, $J=49.8$), diastereoisomero menor 6.50 (d, 1H, $J=50.1$), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 4H), 8.57 (br d, 2H, $J=5.7$). LRMS (ESI) m/z ; 338.8 (calculado para M-H^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 339.1).

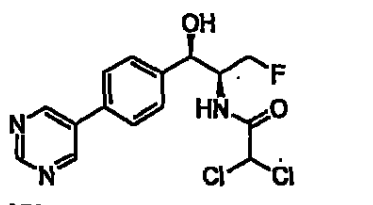
Ejemplo 52: Compuesto 66



418
64 46

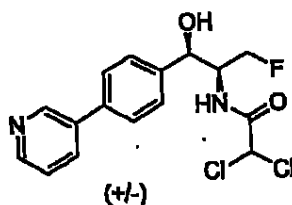
El intermedio de biarilo fue preparado a partir de 12 y el bromuro apropiado utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. La remoción del grupo protector y la dicloroacetilación fue realizada como en la síntesis de 29. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.34–4.72 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, $J=2.4$), 6.25 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, $J=6.3$), 7.57 (d, 1H, $J=2.6$), 7.84 (d, 1H, $J=2.6$), 7.90 (d, 2H, $J=6.3$). LRMS (ESI) m/z ; 360.7 (calculado para $\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ 361.0).

Ejemplo 53: Compuesto 67



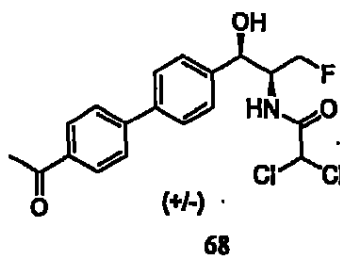
El intermedio de biarilo fue preparado a partir de 12 y el bromuro apropiado utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. La remoción del grupo protector y la dicloroacetilación fue realizada como en la síntesis de 29. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.32–4.75 (m, 3H), 5.04 (d, 1H, $J=3.6$), 6.28 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, $J=8.3$), 7.70 (d, 2H, $J=8.3$), 9.06 (s, 2H), 9.13 (s, 1H). LRMS (ESI $^+$) m/z ; 357.8 (calculado para $\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ 358.0).

Ejemplo 54: Compuesto 68



El intermedio de biarilo fue preparado a partir de bromuro 11 y el ácido borónico apropiado utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. La remoción del grupo protector y la dicloroacetilación fue realizada como la síntesis de 29. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.31–4.74 (m, 3H), 5.02 (d, 1H, $J=3.6$), 6.27 (s, 1H), 7.48–7.51 (m, 1H), 7.54 (d, 2H, $J=8.3$), 7.64 (d, 2H, $J=8.3$), 8.08 (ddd, 1H, $J=8.0, 2.4, 1.8$), 8.50 (dd, 1H, 4.8, 1.5), 8.77 (dd, 1H, $J=2.4, 0.9$). LRMS (ESI) m/z ; 354.8 (calculado para $\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ 355.0).

Ejemplo 55: Compuesto 69

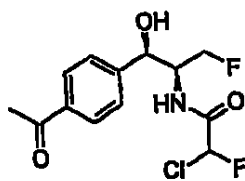


68

417

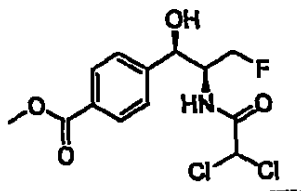
El intermedio de biarilo fue preparado a partir de bromuro 11 y el ácido borónico apropiado utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. La remoción del grupo protector y dicloroacetilación fue realizada como en la síntesis de 29. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 2.63 (s, 3H), 4.31-4.74 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, $J=3.9$), 6.27 (s, 1H), 7.51 (d, 2H, $J=8.3$), 7.67 (d, 2H, $J=8.3$), 7.75 (d, 2H, $J=8.6$), 8.06 (d, 2H, $J=8.6$).

Ejemplo 56: Compuesto 71



Este compuesto fue preparado el forma análoga a 41 utilizando clorofluoruroacetato etílico en lugar de dicloroacetato de metilo. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.31-4.71 (m, 3H), 5.03 (br d, 1H, $J=3.9$), diastereoisomero principal 6.46 (d, 1H, $J=49.8$), diastereoisomero menor (d, 1H, $J=50.1$) diastereoisomero principal 7.53 (d, 2H, $J=8.1$) diastereoisomero menor 7.51 (d, 2H, $J=8.1$), 7.96 (m, 2H). LRMS (ESI) m/z : 304.1 (calculado para M-H^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ 304.1).

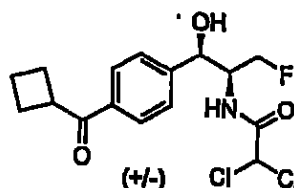
Ejemplo 57: Compuesto 72



Inicialmente, el análogo p-ciano del compuesto 11 ha sido preparado mediante métodos análogos a aquellos utilizados para preparar 11. Intentos para remover el grupo protector de feniloxazolina (tal como se describió en la síntesis de 29) llevaron a algo del intermedio de nitrilo desprotegido descado. Sin embargo, mucha de la masa recuperada fue el ácido p-carboxílico desprotegido correspondiente a hidrolisis acidica del grupo funcional nitrilo. El material fue dicloroacetilado utilizando el mismo procedimiento empleado en la síntesis de 29 y el producto fue convertido a su éster metílico con CH_2N_2 . ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 3.83 (s, 3H), 4.25-4.66 (m, 3H), 4.98 (d, 1H, $J=3$), 6.17 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J=8.3$), 7.91 (d, 2H, $J=8.3$).

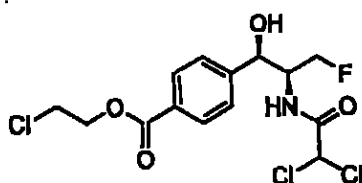
426
418

Ejemplo 58: Compuesto 73



El compuesto 87 (36.5 mg, 0.0873 mmol) fue disuelto en THF (5 mL anhidro) bajo N₂. Después de la acción de K₂CO₃ en polvo anhidro (24 mg, 0.175 mmol), la mezcla fue purgada con N₂. Se agregó Et₃N (31 mL, 0.218 mmol) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (13 mL, 0.113 mmol) y la mezcla se purgo suavemente con N₂ durante otros 5 minutos. Se agregó Pd2eba8 y la mezcla se purgo nuevamente con N₂. Luego la mezcla fue agitada bajo N₂ durante 3 horas después de lo cual se diluyó con EtOAc y H₂O y se filtró a través de un tapón de algodón. La capa de EtOAc fue lavada con HCl acuoso 1N (x2) salmuera (x2), y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla fue filtrada y el solvente fue removido para proporcionar 16.9 mg, 0.501 mmol de material que fue purificado mediante cromatotron (placa de 1 mm, eluyendo con 4:1 hexanos/EtOAc). El intermedio protegido fue sometido a escisión de feniloxazolina y dicloroacetilación como en la síntesis de 29 para proporcionar 73. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.73-1.85 (m, 1H), 1.99;2.11 (m, 1H), 2.20;2.27 (m, 4H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.23-4.67 (m, 3H), 4.95 (d, 1H, J=3.3), 6.16 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, J=8.4), 7.81 (d, 2H, J=8.4). LRMS (ESI) m/z; 360.0 (calculado para M-H⁺ C₁₆H₁₇Cl₂FNO₃ 360.0).

Ejemplo 59: Compuesto 74

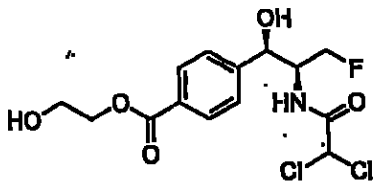


El intermedio de ácido carboxílico a partir de la síntesis 72 fue dicloroacetilado como en la síntesis de 29. El intermedio resultante fue disuelto (95.8 mg, 0.297 mmol) fue disuelto en 2 mL de MeOH, se agregaron varias gotas de H₂O y luego se agregó una solución de Cs₂CO₃ acuoso al 20% (w/v) por goteo hasta que la solución alcanzó un pH de 7. La mezcla fue concentrada al vacío. Se agregó una gota de Et₃N y 10 mL de 2-cloroetanol y la mezcla se agitó a 135°C durante 2 horas. El cloroetanol residual fue removido al vacío y el residuo fue cromatograficado. El compuesto 74 (13.3 mg) fue el producto principal y 75 (9.2 mg) el producto

421
419

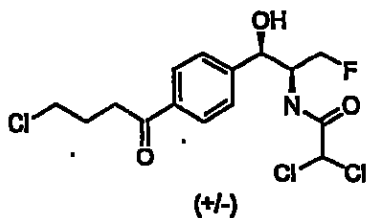
menor. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 3.78-3.82 (m, 2H), 4.23-4.68 (m, 5H), 4.97 (d, 1H, $J=3.0$), 6.17 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, $J=8.3$), 7.93 (d, 2H, $J=8.3$). LRMS (ESI^+) m/z ; 407.9 (calculado para $\text{M}+\text{Na}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{FNNaO}_4$ 408.0).

Ejemplo 60: Compuesto 75



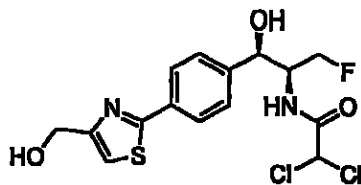
^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 3.83-3.39 (m, 2H), 4.31-4.74 (m, 5H), 5.02 (d, 1H, $J=3.3$), 6.23 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, $J=8.4$), 8.02 (d, 2H, $J=8.4$). LRMS (ESI^-): m/z ; 366.0 (calculado para $\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FNO}_5$ 366.0).

Ejemplo 61: Compuesto 76



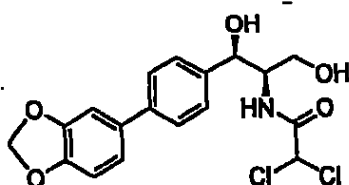
El análogo de ciclopropilo del intermedio 89 fue preparado mediante un acoplamiento de Stille análogo al utilizado para sintetizar 89. La escisión ácida del grupo de feniloxazolina resultó en la abertura mediada por HCl del anillo de ciclopropilo. Este material fue desprotegido y dicloroacetilado para proporcionar 76. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 2.10-2.19 (m, 2H), 3.19 (t, 2H, $J=7.1$), 3.66 (t, 2H, $J=6.8$), 4.31-4.74 (m, 3H), 5.03 (d, 1H, $J=3.3$), 6.23 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, $J=8.3$), 7.96 (d, $J=8.3$). LRMS (ESI^-): m/z ; 381.9 (calculado para $\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{FNO}_3$ 382.0).

Ejemplo 62: Compuesto 77



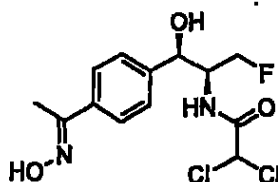
El anillo de tiazol de este análogo fue formado mediante conversión del intermedio de nitrilo protegido a la correspondiente tioamida mediante la reacción con H₂S en piridina. La tioamida luego se hizo reaccionar con el compuesto alfa-halocarbonilo protegido apropiado para formar el tiazol sustituido mostrado. La desprotección y dicloroacetilación fueron realizadas como para otros compuestos del invento. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.32-4.75 (m, 6H), 5.01 (d, 1H, J=3.3), 6.27 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (d, 2H, J=8.3), 7.91 (d, 2H, J=8.3). LRMS (ESI⁺): m/z; 390.0 (calculado para M-H⁺ C₁₅H₁₄Cl₂FN₂O₃S 391.0).

Ejemplo 63: Compuesto 79



Este compuesto fue formado mediante el método A de acoplamiento de Suzuki a partir de un intermedio en el cual el grupo hidroxilo primario no fue convertido en fluoruro. La desprotección y dicloroacetilación fueron realizadas como con otros compuestos de este invento. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 3.55 (dd, 1H, J=11.0, 6.9), 3.77 (dd, 1H, J=11.0, 6.5), 5.02 (d, 1H, J=3.6), 5.96 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J=8.4), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H). LRMS (ESI⁺): m/z; 395.9 (calculado para M-H⁺ C₁₈H₁₈Cl₂NO₃S 396.0).

Ejemplo 64: Compuesto 80

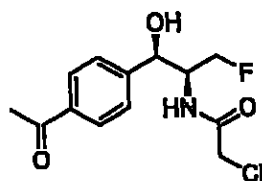


El compuesto 41 (11.5 mg, 0.0348 mmol) e hidrocfluoruro de hidroxilamina (2.8 mg, 0.0415 mmol) fueron agitados en EtOH (3 mL) durante 12 horas y luego sometidos a reflujo durante 12 horas más. El solvente fue removido al vacío y el producto fue aislado como un isómero único (no se determinó si el isómero era oxima *cis* o *trans*). ¹H NMR (300 MHz

423
421

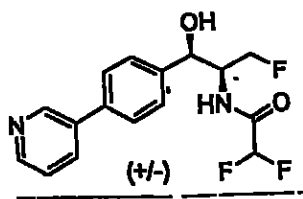
CD₃OD): δ 2.21 (s, 3H), 4.26-4.68 (m, 3H), 4.95 (d, 1H, J=3.9), 6.27 (s, 1H), 7.39 (d, 2H, J=8.3), 7.61 (d, 2H, J=8.3).

Ejemplo 65: Compuesto 81



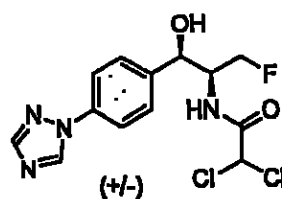
La amina libre 37 (4.7 mg, 0.0224 mmol) fue disuelta en MeOH (1 mL) y la mezcla fue enfriada a 0°C. Se agregó anhídrido cloroacético (5 gotas) y trietilamina (5 gotas) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El solvente fue removido al vacío y el producto purificado mediante cromatografía de gel de sílice (2:3 EtOAc/hexanos) para proporcionar 3.3 mg (0.011 mmol) del producto. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 2.59 (s, 3H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.29-4.68 (m, 3H), 6.02 (d, 1H, J=3.3), 7.53 (d, 2H, J=8.4), 7.96 (d, 2H, J=8.4).

Ejemplo 66: Compuesto 82



El intermedio de biarilo fue formado mediante el método A de acoplamiento de Suzuki utilizando 22 y el ácido borónico apropiado. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.28-4.68 (m, 3H), 5.00 (d, 1H, J=4.2), 6.01 (t, 1H, J=5.4), 7.49-7.60 (m, 3H), 7.66 (d, 2H, J=8.4), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.50 (dd, 1H, J=4.8, 1.5), 8.79-8.79 (m, 1H). LRMS (ESI) m/z; 322.9 (M-H⁺ C₁₆H₁₄F₃N₂O₂ requiere 323.1).

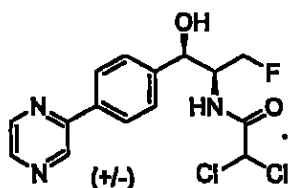
Ejemplo 67: Compuesto 84



428
422

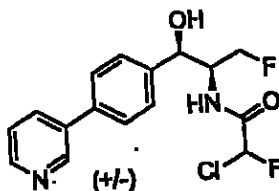
Este compuesto fue preparado mediante procedimientos análogos a los descritos en los esquemas 2 y 3. El análogo de 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilserina de 6 fue sintetizado mediante los mismos métodos utilizados para preparar 6. El 4-(1-2,4-triazol-1-il)benzaldehído requerido fue preparado tal como se describió en la literatura (Tanaka, A. J. Med. Chem. 1998, 41, 2390-2410) ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.33-4.76 (m, 3H), 5.04 (d, 1H, $J=3.3$), 6.26 (s, 1H), 7.69 (d, 2H, $J=8.6$), 7.78 (d, 2H, $J=8.6$), 8.14 (s, 1H), 9.05 (s, 1H). LRMS (ESI $^+$): m/z ; 345.0 (calculado para M-H^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$ 345.0).

Ejemplo 68: Compuesto 85



El intermedio de biarilo fue preparado a partir de ácido borónico 12 y 2-yodopirazina. La desprotección y dicloroacetilación fueron realizadas como en la síntesis de 29. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.32-4.75 (m, 3H), 5.04 (d, 1H, $J=3.3$), 6.27 (s, 1H), 7.57 (s, 2H, $J=8.4$), 8.05 (d, 2H, $J=8.4$), 8.51 (d, 1H, $J=2.7$), 8.65-8.66 (m, 1H), 9.08 (d, 1H, $J=1.8$). LRMS (ESI $^+$) m/z ; 355.8 (calculado para M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ 356.0).

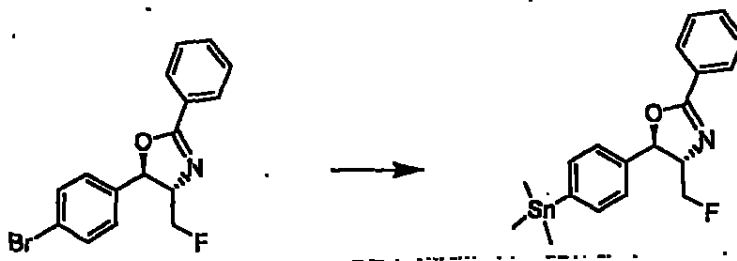
Ejemplo 69: Compuesto 86



El mismo procedimiento utilizado para la síntesis de 68. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.29-4.73 (m, 3H), 5.01 (br, 1H, $J=3.9$), diastereoisomero principal 8.49 (d, 1H, $J=49.8$), diastereoisomero menor 6.51 (d, 1H, $J=49.8$), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.64-7.67 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.49-8.61 (m, 1H), 8.78-8.79 (m, 1H). LRMS (ESI $^+$) m/z ; 338.9 (calculado para M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 339.1).

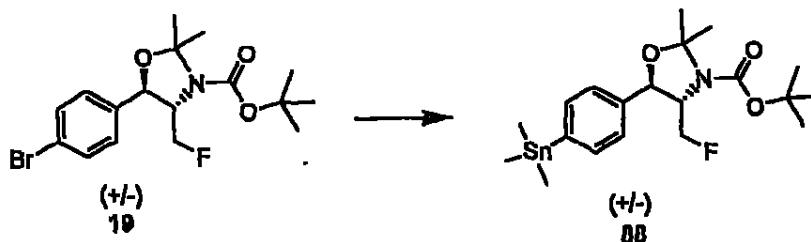
423

Ejemplo 70: Compuesto 87



El compuesto 11 (0.496 g, 1.48 mmol) fue disuelto en benceno anhidro (15 mL) bajo N₂. La matraz fue equipada con un condensador de reflujo y una aguja larga es bajada a través del condensador y la solución es purgada con una corriente suave de N₂ seco durante 5 minutos. Se agregó hexametildiestaño (0.58 g, 1.78 mmol) y la mezcla fue purgada durante 5 minutos más. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (0.171 g, 0.148 mmol) y la purga continuo con N₂. Después de 5 minutos la aguja fue retirada y una entrada de N₂ fue colocada en la parte superior del condensador de reflujo. La mezcla fue sometida a reflujo durante aproximadamente 2 horas bajo N₂. En el curso de la reacción, la mezcla se tornó de naranja a amarilla a negra. El solvente fue removido al vacío y el producto fue purificado mediante cromatotron (gel de sílice, placa de 1mm) para proporcionar 440 mg del producto como un aceite claro. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 0.27-4.41 (s, 9H esta resonancia contiene picos satélites significativos, los cuales son producidos por isótopos de estaño NMR-activos 4.27-4.41 (m, 1H), 4.59-4.78 (m, 2H), 5.60 (d, 1H, J=6.9), 7.33 (d, 2H, J=8.1), 7.45-7.31 (m, 5H), 7.99-8.02 (m, 2H).

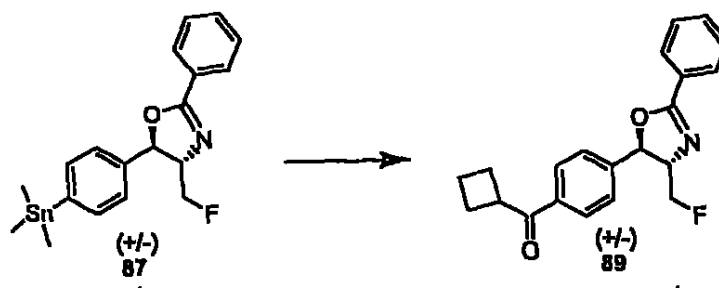
Ejemplo 71: Compuesto 88



424

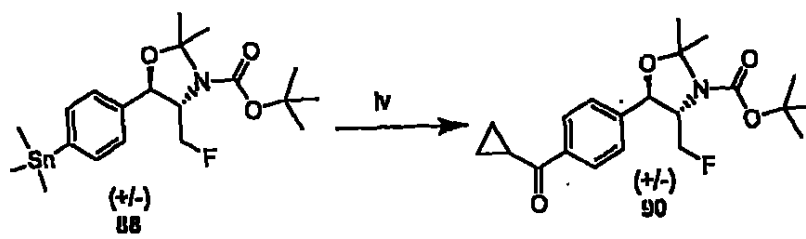
Este compuesto preparado en anhidro forma que el compuesto 87. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 0.027 (s, 9H, con picos satélites significativos producidos mediante isótopos de estaño NMR-activos 1.49 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.30-4.49 (m, 2H), 5.08 (d, 2H, $J=7.5$), 7.36-7.51 (m, 4H).

Ejemplo 72: Compuesto 89



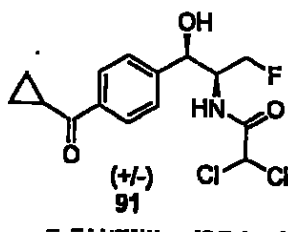
El compuesto 87 (36.5 mg, 0.0873 mmol) se disolvió en THF anhidro bajo N_2 . Se agregó K_2CO_3 (24 mg, 0.16 mmol) con agitación. La mezcla fue purgada con una corriente suave de N_2 durante 5 minutos. Et_3N (31 μL , 0.22 mmol) y cloruro de ciclobutenocarbonilo (13 μL , 0.11 mmol) fueron agregados y la mezcla fue purgada con N_2 durante 5 minutos. Se agregó $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$, la mezcla fue purgada durante 5 minutos y luego agitada bajo N_2 durante 3 horas. La mezcla fue diluida con EtOAc (25 mL) y H_2O (25 mL) y filtrada a través de un tapón de algodón para retirar los sólidos. El EtOAc fue lavado con HCl 1 N (2x) y salmuera (2 x), secado sobre Na_2SO_4 y concentrado al vacío. El producto fue purificado mediante cromatotron (placa de sílice de 1 mm, 1:4 EtOAc /hexanos) para proporcionar 16.9 mg (0.050 mmol) del producto. LRMS (ESI^+) m/z ; 338.2 ($\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FNO}_2$ requiere 338.2).

Ejemplo 73: Compuesto 80



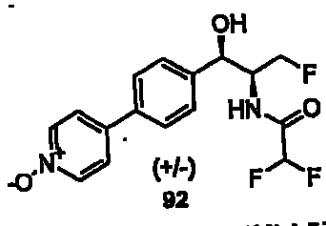
El mismo procedimiento que en la síntesis de 89. ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 0.027 (s, 9H, con picos satélites significativos producidos mediante isótopos de estaño NMR-activo 1.49 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.30-4.49 (m, 2H), 5.06 (d, 2H, $J=7.5$), 7.36-7.51 (m, 4H).

Ejemplo 74: Compuesto 91



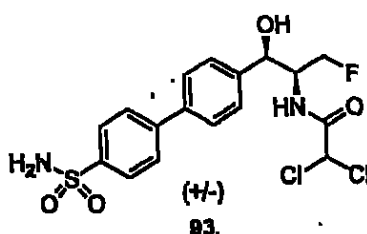
El compuesto 91 fue desprotegido mediante tratamiento breve de 90 con 9/1 TFA/H₂O. El grupo de difluoroacetilo fue introducido como en la síntesis de 28. LRMS (ESI) m/z; 345.6 (calculado para M-H⁺ C₁₅H₁₈Cl₂FNO₃ 346.0).

Ejemplo 75: Compuesto 92



Se empleó el mismo procedimiento utilizado en la síntesis de 56. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 4.28-4.74 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, J=3.9), 5.98 (t, 1H, J=53.8), 7.56 (d, 2H, J=8.4), 7.76 (d, 2H, J=8.4), 7.86 (d, 2H, J=7.1), 8.53 (d, 2H, J=7.1).

Ejemplo 76: Compuesto 93

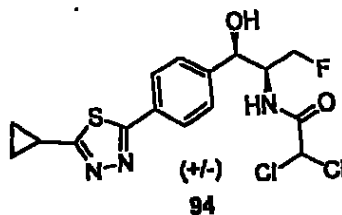


El intermedio de biarilo fue preparado mediante la reacción de 23 y el bromuro apropiado utilizando el método A de acoplamiento de Suzuki. La desprotección y dicloroacetilación fueron realizadas tal como se describió anteriormente en la síntesis de 29. LRMS (ESI) m/z; 433.0 (M-

77 428
426

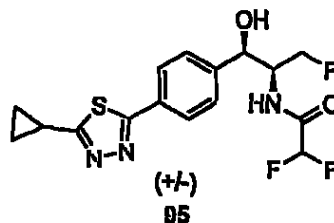
H^+ $C_{17}H_{18}Cl_2FN_2O_4$ requiere 433.0).

Ejemplo 77: Compuesto 94



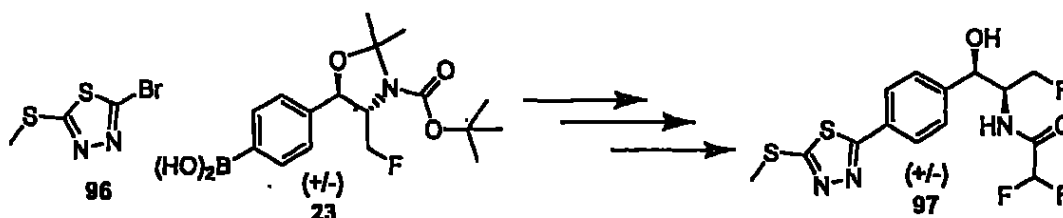
El intermedio de biarilo fue preparado mediante la reacción de 23 con 2-amino-4-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol (preparado como en la síntesis de 24) utilizando el acoplamiento B de Suzuki. La desprotección fue realizado mediante tratamiento breve del intermedio de biarilo protegido con 90/10 TFA/H₂O y la dicloroacetilación fue realizada como en la síntesis de 29. ¹H NMR (300 MHz CD₃OD): δ 1.12-1.31 (m, 4H), 2.46-2.52 (m, 1H), 5.98 (t, 1H, J=53.8), 7.56 (d, 2H, J=8.4), 7.76 (d, 2H, J=8.4), 7.86 (d, 2H, J=7.1), 8.53 (d, 2H, J= 7.1).

Ejemplo 78: Compuesto 95



Se utilizó el mismo procedimiento que en la síntesis 34 utilizando difluoroacetato de metilo en lugar de dicloroacetato de metilo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.13-1.15 (m, 2H), 1.28-1.32 (m, 2H), 2.47-2.62 (m, 1H), 4.28-4.70 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, J=4.2) 5.98, (t, 1H, J=63.7), 7.54 (d, 2H, J=8.7), 7.88 (d, 2H, J=8.7). LRMS (ESI⁻) m/z: 370.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₃F₃N₃O₂S requiere 370.1)

Ejemplo 79: Compuesto 97



420
427

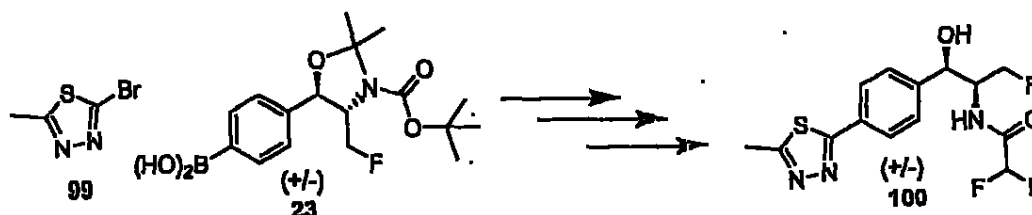
El compuesto 98 fue preparado en forma análoga al compuesto 24. El compuesto 97 fue preparado en forma análoga al compuesto 98. Se utilizó el método B de acoplamiento de Suzuki, seguido por desprotección y difluoroacetilación. LRMS (ESI) m/z : 376.0 ($M-H^+$ $C_{14}H_{13}F_3N_3O_2S_2$ requiere 376.0)

Ejemplo 80: Compuesto 98



El compuesto 97 (11.1 mg o 0.0294 mmol) fue disuelto en 5 ml de CH_2Cl_2 , con agitación a temperatura ambiente. A este se agregó m-CPBA (36 mg, 0.147 mmol). La mezcla fue agitada durante 23 horas. La purificación intentada mediante cromatotron (placa 1 mm), eluyendo con 80:20 luego 70:30 luego 50:50 hexanos/ $EtOAc$, falló para retirar los materiales m-CPBA relacionados. Por lo tanto, el material del cromatotron fue sometido a HPLC de fase inversa C-8, la cual proporcionó 8.8 mg (0.21 mmol) de 98. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.52 (s, 3H), 4.34-4.72 (m, 3H), 5.05 (d, 1H, $J=3.6$), 5.97 (t, 1H, $J=63.9$), 7.61 (d, 2H, $J=7.61$) 8.05, (d, 2H, $J=8.1$)

Ejemplo 81: Compuesto 100

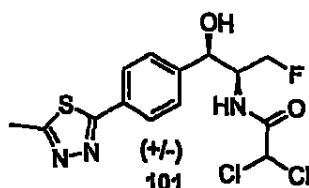


El compuesto 99 fue preparado en forma análoga al compuesto 24 y el compuesto 100 fue preparado en forma análoga al compuesto 48. El método B de acoplamiento de Suzuki fue

470
28

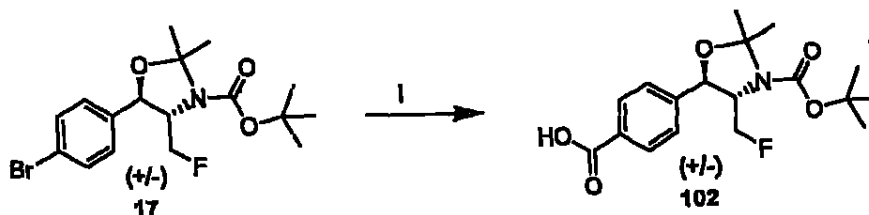
utilizado seguido por desprotección y difluoroacetilación. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.80 (s, 3H), 4.30-4.70 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, $J=3.6$), 5.98 (t, 1H, $J=53.9$), 7.55 (d, 2H, $J=8.4$) 7.91, (d, 2H, $J=8.3$)

Ejemplo 82: Compuesto 101



El compuesto 101 fue preparado utilizando el mismo procedimiento que en la síntesis del compuesto 100 pero con metildicloroacetato en lugar de metildifluoroacetato. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.79 (s, 3H), 4.31-4.75 (m, 3H), 5.03 (d, 1H, $J=3.0$), 6.24 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, $J=8.4$) 7.89, (d, 2H, $J=8.4$)

Ejemplo 83: Compuesto 102

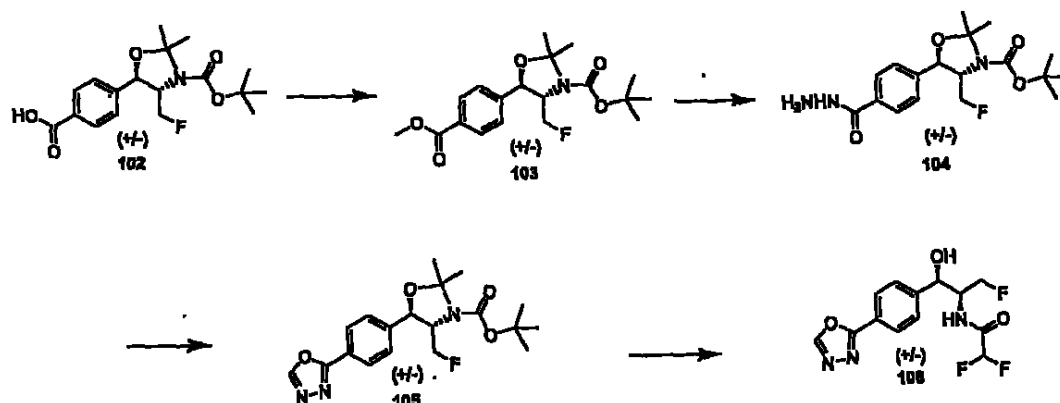


El compuesto 17 (100 mg, 0.258 mmol) fue colocado en una matraz de fondo redondo seca equipada con una barra agitadora. La matraz fue cargada con 5 mL de THF seco y los contenidos fueron enfriados a -78°C bajo N_2 . Con agitación rápida, se agregó $n\text{-Buli}$ (1.30 M en hexanos, 0.322 mmol, 0.248 mL), lo cual proporcionó una solución marrón/amarilla clara. La mezcla fue agitada durante 10 minutos más. El CO_2 en exceso, generado mediante sublimación de hielo seco, fue pasado a través de un tubo de secado cargado con Drierite y burbujeado directamente dentro de la mezcla a -78°C , ahora equipado con una aguja de ventilación en el septo para evitar la acumulación de la presión de CO_2 . La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada 30 minutos adicionales tiempo en el cual ésta fue amarilla clara y TLC indicó la formación de un producto. La mezcla fue apagada mediante la adición NH_4Cl acuoso al 10% (v/w), produciendo una suspensión de color amarillo turbio. La mezcla fue concentrada al vacío y re-suspendida en EtOAc (50 mL) y suficiente ácido cítrico acuoso al 10% para producir una mezcla bifásica con un pH de 2.5. Las capas fueron separadas y la capa de EtOAc fue lavada con salmuera (1 x 10 mL). La mezcla fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y evaporada para

02/251
029

proporcionar 105 mg de aceite amarillo. El producto fue aislado mediante cromatotron (placa de 1 mm eluyendo con 4:1 hexanos/EtOAc a 85:35 hexanos/EtOAc a 1:1 hexanos/EtOAc a MeOH al 2% en CH₂Cl₂ a MeOH al 5% en CH₂Cl₂ y, finalmente, MeOH al 10% en CH₂Cl₂ al cual se agregaron varias gotas de ácido acético). Las fracciones apropiadas fueron combinadas, diluidas con tolueno y evaporadas para proporcionar 67.5 mg (0.191 mmol) del compuesto 102. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.49 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 3.77-3.90 (m, 1H), 4.39-4.57 (m, 1H) 4.90-5.10, (br s, 1H), 5.18 (d, 1H, J=7.2), 7.56 (d, 2H, J=8.1), 8.04 (d, 2H, J=8.1) LRMS (ESI) m/z: 352.0 (M-H⁺ C₁₅H₂₃FN₃O₅S requiere 352)

Ejemplo 84: Compuesto 106



El compuesto 102 (106 mg, 0.299 mmol) fue disuelto en EtOAc y se agregó por goteo diazometano generado utilizando el kit de diazometano de Aldrich Chemical Company, hasta que persistió un color amarillo tenue. El exceso de diazometano fue dejado evaporar durante la noche en una campana de humos bien ventilada, y la solución de EtOAc restante fue concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en Et₂O y lavado con NaHCO₃ acuoso y luego con salmuera. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada para proporcionar 0.087 g (0.24 mmol, 79%) de éster de metilo 103, el cual fue utilizado sin purificación o caracterización adicional.

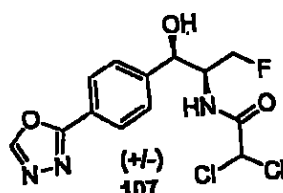
El compuesto 103 (0.037g, 0.136 mmol) fue disuelto en 1 mL de EtOH. A este se agregó hidrato de hidrazina (.007 g, 0.177 mmol). La mezcla fue sometida a reflujo durante 12 horas. El solvente fue removido al vacío y el producto fue purificado mediante cromatotron (placa de 1 mm, MeOH al 10% en CH₂Cl₂). El compuesto 104 fue aislado (40.0 mg, 0.109 mmol) y se utilizó sin caracterización adicional. LRMS (ESI) m/z: 366 (M-H⁺ C₁₆H₂₅FN₃O₄ requiere 366)

El compuesto 104 (0.050 g, 0.133 mmol) fue disuelto en 5 mL de ortoformato de trietilo y se agitó a 120°C durante 24 horas. La mezcla fue evaporada para proporcionar 26 mg del compuesto 105 crudo, el cual fue utilizado sin purificación o caracterización adicional.

430 g
0.3

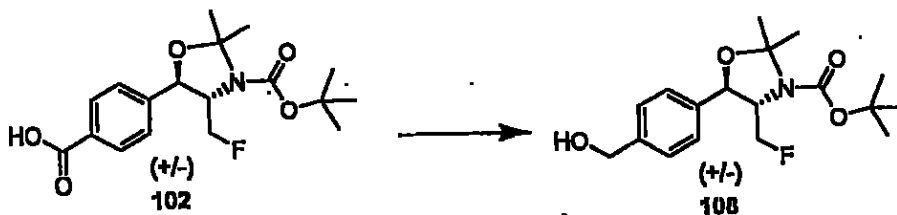
El compuesto 105 (0.0051 g, 0.014 mmol) fue agitado a temperatura ambiente con 10 mL de 9:1 TFA/H₂O durante 10 minutos. La mezcla fue concentrada al vacío, disuelta tres veces en una mezcla de MeOH/tolueno, los solventes siendo evaporados cada vez, y secados a un peso constante para proporcionar 0.5 mg de material desprotegido. El residuo fue disuelto en 1 mL de MeOH en un recipiente abierto y 5 gotas de difluoroacetato de metilo y 15 gotas de Et₃N fueron agregadas. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de 12 horas, TLC indicó un único producto. La mezcla fue concentrada al vacío y el producto aislado mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con 20:1 CH₂Cl₂/CH₃OH para proporcionar 2.3 mg de 106. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.31-4.74 (m, 3H), 5.04 (d, 1H, J=3.9), 5.96 (t, 1H, J=53.9), 7.61 (d, 2H, J=8.4), 8.05 (d, 2H, J=8.4), 8.99 (d, 1H). LRMS (ESI) m/z: 314 (M-H⁺ C₁₃H₁₁F₃N₃O₃ requiere 314)

Ejemplo 85: Compuesto 107



El compuesto 107 fue preparado en forma análoga al compuesto 106 utilizando dicloroacetato de metilo en cambio de difluoroacetato de metilo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.32-4.80 (d, 1H, J=3.0), 6.23 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, J=8.4), 8.03 (d, 2H, J=8.4), 8.98 (s, 1H). LRMS (ESI) m/z: 346 (M-H⁺ C₁₃H₁₁Cl₂FN₃O₃ requiere 346)

Ejemplo 86: Compuesto 108

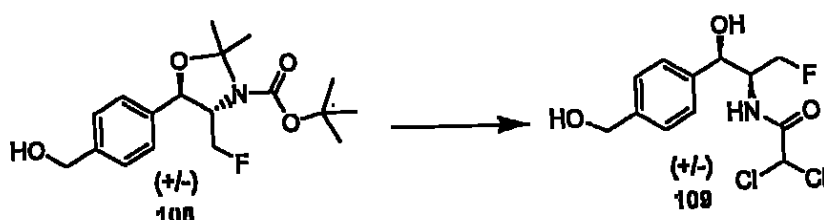


El compuesto 102 (32.7 mg, 0.0925 mmol) fue disuelto en EtOAc (8 mL) y enfriado con agitación a 0°C. Se agregó pentafluorofenol (17 mg, 0.093 mmol). Una vez disueltos todos los

431 435
GA

sólidos, se agregó DCC (19 mg, 0.093 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1.25 horas. La mezcla fue evaporada a un cuarto el volumen original tiempo en el cual se formó un precipitado de DCU. El DCU fue retirado mediante filtración y el éster de pentafluorofenilo fue aislado mediante evaporación. El residuo fue disuelto en 4 mL de MeOH y enfriado a 0°C con agitación. Se agregó por goteo NaBH₄ (18 mg, 0.46 mmol). Cuando el burbujeo terminó, la mezcla fue calentada a temperatura ambiente. Después de dos horas, el NaBH₄ de exceso fue apagado mediante la adición de 4 gotas de HOAc glacial. La mezcla fue evaporada hasta sequedad y el residuo fue particionado entre HCl acuoso saturado 1N y EtOAc. El EtOAc fue separado y lavado con HCl acuoso 1N (2 x 15 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 mL) y finalmente salmuera (1 x 25 mL). La capa de EtOAc fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y evaporada para proporcionar 50 mg de aceite amarillo. La purificación de cromatotron (placa de 1 mm, cluyendo con EtOAc al 5% en hexanos a EtOAc al 10% en hexanos) proporcionó el compuesto 108 (10.3 mg, 0.030 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.57 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 3.75-3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.39-4.58 (m, 1H) 4.90-5.05, (br s, 1H), 5.19 (d, 1H, J=7.2), 7.57 (d, 2H, J=8.3), 8.04 (d, 2H, J=8.3)

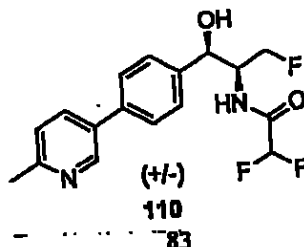
Ejemplo 87: Compuesto 109



El compuesto 108 (10 mg, 0.30 mmol) fue disuelto en 5 ml de 9:1 TFA/H₂O y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego la mezcla fue concentrada al vacío para proporcionar aproximadamente 9 mg de material desprotegido como la sal de TFA. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.54-3.68 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 4.24-4.67 (m, 2H), 4.90 (d, 1H, solvente oscurecido), 7.57 (d, 2H, J=8.4), 8.07 (d, 2H, J=8.4).

Los 9 mg de material (0.03 mmol) fueron disueltos en 2 mL de MeOH en un recipiente abierto. A este se agregaron 15 gotas de Et₃N y 15 gotas de dicloroacetato de metilo. La mezcla fue agitada durante 56 horas a temperatura ambiente. Al final de la reacción el solvente fue completamente evaporado. El residuo fue cargado sobre un cromatotron (placa de 1 mm, cluyendo con MeOH al 2% en CH₂Cl₂ a MeOH al 4% en CH₂Cl₂, proporcionando 7.5 mg del compuesto 109. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.88 (s, 2H), 4.28-4.73 (m, 3H), 5.02 (d, 1H, J=3.3), 6.22 (s, 1H), 7.51 (d, 2H, J=8.4) 7.97, (d, 2H, J=8.4).

Ejemplo 88: Compuesto 110

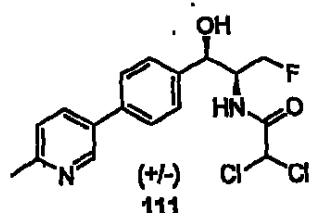


110
83

431
432

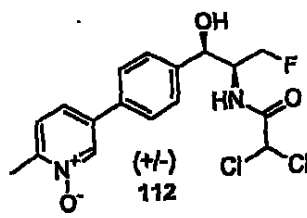
Se preparó de forma análoga a los otros compuestos de biarilo que contienen piridina en la presente. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 2.54 (s, 3H), 4.30–4.68 (m, 3H), 4.99 (d, $J=3.3$), 5.98 (t, 1H, $J=40.5$), 7.35 (d, 1H, $J=6.0$), 7.49 (d, 2H, $J=6.2$), 7.61 (d, 2H, $J=6.2$), 7.95 (dd 1H, $J=6.0$, 1.7), 8.61 (d, 1H, $J=1.7$) LRMS (ESI) m/z : 336.9 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ requiere 337.1)

Ejemplo 89: Compuesto 111



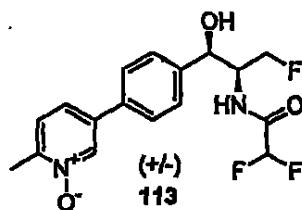
Se preparó en forma análoga a los otros compuestos de biarilo que contienen piridina en la presente. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 2.56 (s, 3H), 4.30–4.74 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, $J=3.8$), 6.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, $J=8.1$), 7.56 (d, 2H, $J=8.4$), 7.61 (d, 2H, $J=8.4$), 7.96 (1H, dd, $J=8.1$, 2.3), 8.62 (d, 1H, $J=2.31$).

Ejemplo 90: Compuesto 112



El compuesto 111 (0.0185g, 0.0499 mmol) fue disuelto en 10 mL de CH_2Cl_2 a 0°C . A este se agregó m-CPBA (0.246 g, 0.0997 mmol). La mezcla fue agitada hasta que el baño helado se derritió y la mezcla llegó a temperatura ambiente, aproximadamente 12 horas. La mezcla fue concentrada al vacío y el compuesto 112 se aisló mediante cromatografía de gel de sílice de placa preparativa (MeOH al 15% en CH_2Cl_2) seguido por un tapón de gel de sílice (MeOH al 3% en CH_2Cl_2). LRMS (ESI) m/z : 385 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ requiere 385.1)

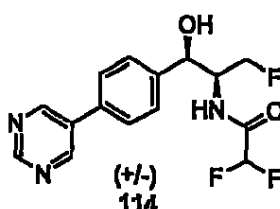
Ejemplo 91: Compuesto 113



475
433

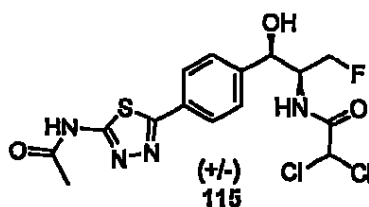
El compuesto 113 fue sintetizado a partir del compuesto 110 en la misma forma en que el compuesto 112 fue sintetizado a partir de 111. LRMS (ESI) m/z: 353 (M-H⁺ C₁₇H₁₆Cl₂FN₂O₃ requiere 353.1)

Ejemplo 92: Compuesto 114



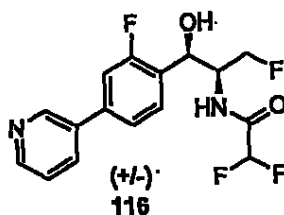
Este compuesto fue preparado en la misma forma que otros biarilos en la presente. LRMS (ESI) m/z: 324 (M-H⁺ C₁₆H₁₃F₃N₃O₂ requiere 324.1)

Ejemplo 93: Compuesto 115



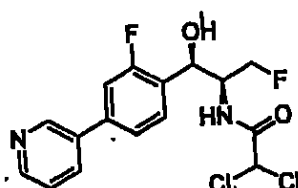
Este compuesto se preparó en la misma forma que el compuesto 48. El bromuro de arilo requerido fue preparado en dos pasos a partir de 2-amino-1,3,4-tiadiazol mediante bromación con Br₂ seguido por acetilación. LRMS (ESI) m/z: 419 (M-H⁺ C₁₅H₁₄Cl₂FN₄O₃S requiere 419.0)

Ejemplo 94: Compuesto 116



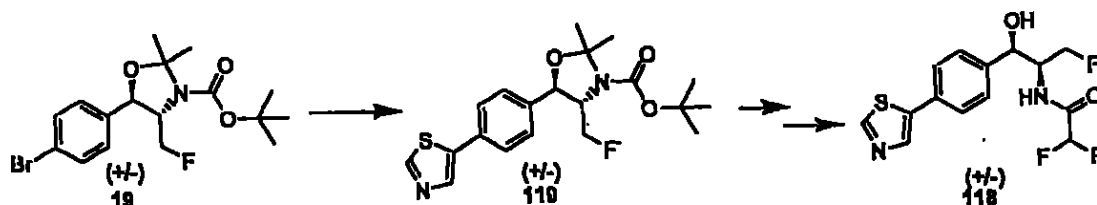
El compuesto 116 fue sintetizado tal como se divulgó en los esquemas 2 y 3. El análogo de fenilscrina fue obtenido mediante la condensación de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído con glicina. Se utilizó el método de acoplamiento de Suzuki para acoplar el intermedio de bromuro con el ácido m-piridinaborónico. La desprotección y difluoroacetilación fueron realizadas tal como se describió anteriormente en la presente. LRMS (ESI) m/z : 343 ($M+H^+$ $C_{15}H_{15}F_4N_2O_2$ requiere 343.1)

Ejemplo 95: Compuesto 117



El mismo procedimiento utilizado para la síntesis del compuesto 116. LRMS (ESI) m/z : 375 ($M+H^+$ $C_{16}H_{16}F_4N_2O_2$ requiere 375.1)

Ejemplo 96: Compuesto 118



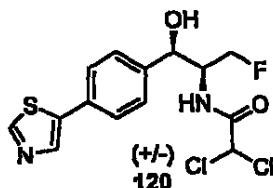
El compuesto 19 (100 mg, 0.258 mmol), acetato de potasio (38 mg, 0.386 mmol), y 2 mL de *N,N'*-dimetilacetamida (DMAC) fueron combinados en un tubo de presión de vidrio. Se agregó tiazol (112 mg, 1.31 mmol) mediante jeringa, y la jeringa se juago con 1 mL adicional de DMAC, el cual se agregó al tubo de presión. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente mientras se purgó con N_2 durante 10 minutos. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol), la mezcla se purgó con N_2 durante cinco minutos, el tubo se selló y calentó a $150^\circ C$ detrás de un escudo de choque y se mantuvo a esa temperatura durante 12 horas. La mezcla se volvió el color

435

marrón oscuro. Después de enfriar a temperatura ambiente, los contenidos del tubo fueron filtradas a través de un cojin de Celite y el filtrado fue evaporado hasta sequedad. El residuo fue disuelto en 40 mL de 3:1 EtOAc/hexanos y lavado con H₂O (2 x 15 mL) y salmuera (2 x 15 mL) y luego secado sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica seca fue filtrada para remover el agente de secado y concentrada al vacío para proporcionar 109 mg de aceite marrón. El compuesto 119 fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con 80:20 a 50:50 hexanos/EtOAc (54 mg, 0.14 mmol). LRMS (ESI⁺) m/z: 393.1 (M+H⁺ C₂₀H₂₆FN₂O₃ requiere 393.1)

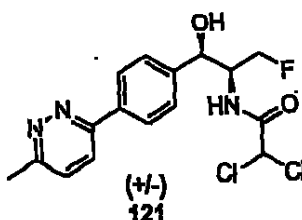
Todo el compuesto 119 fue disuelto en 9:1 (v/v) TFA/H₂O (7.5 mL) y agitado a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla fue concentrada al vacío y el residuo fue disuelto dos veces en una mezcla de tolueno y metanol, los solventes siendo evaporados cada vez. Una porción del producto (9.7 mg, 0.027 mmol) fue disuelta en 2 mL de MeOH y se agregaron 10 gotas de Et₃N y 12 gotas de difluoroacetato de metilo. La mezcla fue dejada abierta al aire y agitada rápidamente durante 16 horas. La mezcla fue evaporada hasta sequedad y el residuo fue purificado mediante cromatografía (placa de 1 mm) eluyendo con MeOH al 3% en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto 118 (6.0 mg, 0.018 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.27-4.69 (m, 3H), 4.97 (d, 1H, J=4.2), 5.99 (t, 1H, J=53.9), 7.47 (d, 2H, J=8.3), 7.65 (d, 2H, J=8.3), 8.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). LRMS (ESI⁺) m/z: 331.1 (M-H⁺ C₁₄H₁₄F₃N₂O₂S requiere 331.1).

Ejemplo 97: Compuesto 120



El compuesto 120 fue preparado en una forma análoga a aquella utilizada para preparar el compuesto 118 utilizando dicloroacetilación en cambio de difluoroacetilación. LRMS (ESI⁺) m/z: 363.0 (M+H⁺ C₁₄H₁₄Cl₂FN₂O₂S requiere 363.0)

Ejemplo 98: Compuesto 121

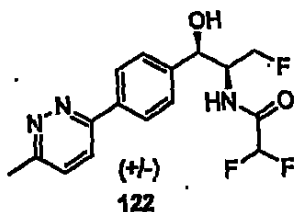


El intermedio de biarilo protegido fue sintetizado mediante el método B de acoplamiento de Suzuki a partir del compuesto 23 y 3-cloro-6-metilpiridazina. La desprotección y

433
436

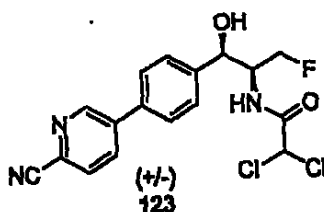
dicloroacetilación fueron realizadas como para los otros compuestos de este invento. LRMS (ESI⁺) m/z: 372.0 (M+H⁺ C₁₈H₁₇Cl₂FN₃O₂ requiere 372.1)

Ejemplo 99: Compuesto 122



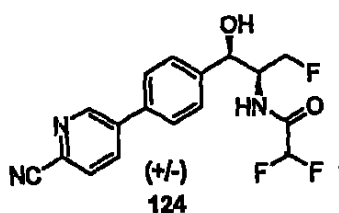
Se preparó en forma análoga al compuesto 121. LRMS (ESI⁺) m/z: 340.1 (M+H⁺ C₁₆H₁₇F₃N₃O₂ requiere 340.1)

Ejemplo 100: Compuesto 123



El intermedio de biarilo protegido fue preparado mediante el método de acoplamiento de Suzuki a partir del ácido borónico 23 y el aril bromuro apropiado. Luego este intermedio fue desprotegido mediante tratamiento breve con 9:1 (v/v) TFA/H₂O y dicloroacetilado tal como se describió para el compuesto 29. LRMS (ESI⁺) m/z: 372.0 (M-H⁺ C₁₇H₁₃Cl₂FN₃O₂ requiere 380.0)

Ejemplo 101: Compuesto 124

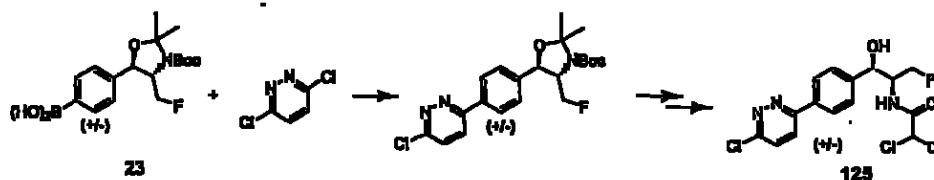


Se preparó de manera análoga al compuesto 123. La difluoroacetilación fue realizada

40-437

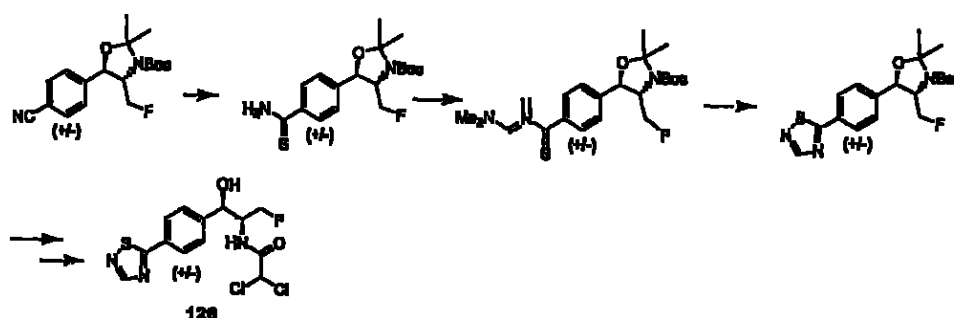
como con otros compuestos de este invento. LRMS (ESI⁺) m/z: 348.0 (M+H⁺ C₁₇H₁₃F₃N₃O₂ requiere 348.1).

Ejemplo 102: Compuesto 125



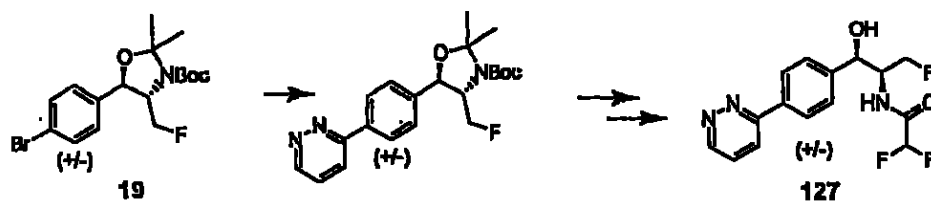
El intermedio de biarilo fue preparado a partir del ácido borónico 23 utilizando acoplamiento de Suzuki. LRMS (ESI⁺) m/z: 372.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₃Cl₃FN₃O₂ requiere 392.0).

Ejemplo 103: Compuesto 126



El nitrilo de inicio fue preparado a partir del compuesto 35 mediante analogía con la preparación del intermedio de bromo 19. El tratamiento con Ph₂P(S)SH proporcionó la tiobenzamida la cual fue convertida en el intermedio de tiobenzamidiina mediante la reacción con dimetilacetil de dimetilformamida. La ciclización con el ácido hidroxilamina-O-sulfónico en metanol/piridina proporcionó el intermedio de biarilo. LRMS (ESI⁺) m/z: 364.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₂Cl₂FN₃O₂S requiere 364.0).

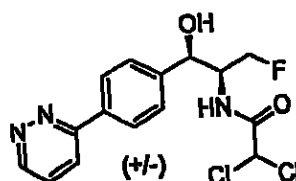
Ejemplo 104: Compuesto 127



440
438

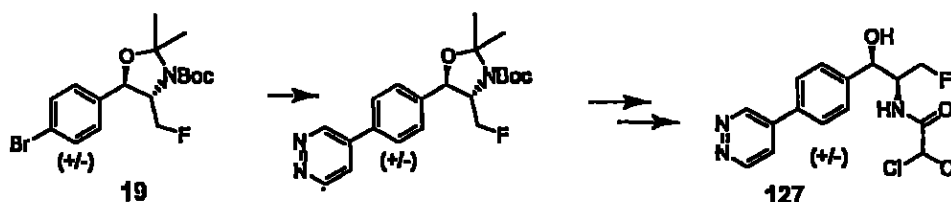
El intermedio de fenilitio fue preparado mediante el tratamiento del intermedio 19 con n-butilio en THF a -78 °C. El intermedio fue hecho reaccionar con piridazina y la mezcla de aductos resultantes de posición 2 y 3 fue oxidada con DDQ. El regioisomero deseado de 3-piridacilo fue aislado mediante cromatografía. LRMS (ESI⁺) m/z: 348.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₄F₃N₃O₂ requiere 326.0).

Ejemplo 105: Compuesto 128



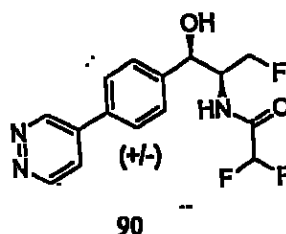
El compuesto 128 fue sintetizado utilizando el procedimiento del ejemplo 104. LRMS (ESI⁺) m/z: 358.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₄Cl₂FN₃O₂ requiere 358.0)

Ejemplo 106: Compuesto 129



Se utilizó el procedimiento discutido en el ejemplo 104. LRMS (ESI⁺) m/z: 358.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₄Cl₂FN₃O₂ requiere 358.0).

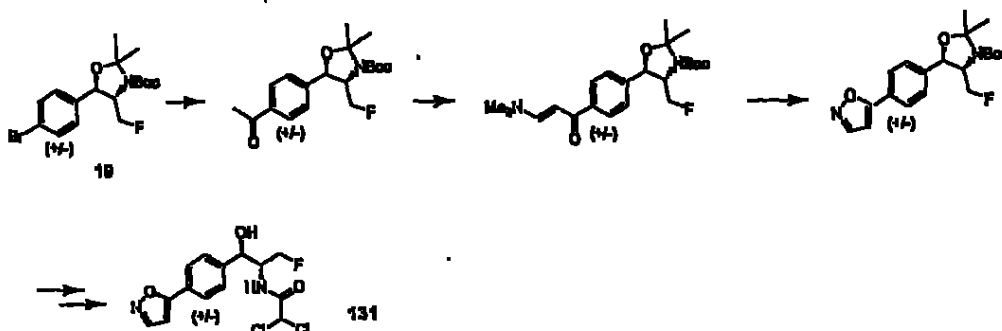
Ejemplo 107: Compuesto 130



441
239

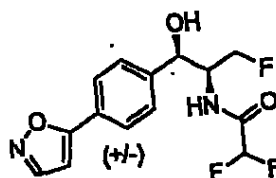
Se utilizó el procedimiento del ejemplo 104. LRMS (ESI⁺) m/z: 326.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₄F₃N₃O₂ requiere 326.0).

Ejemplo 108: Compuesto 131



El intermedio de fenilitio se hizo reaccionar con N-metoxi-N-metilacetamida y la acetofenona resultante se hizo reaccionar con dimetilacetal de dimetilformamida y el ácido hidroxilamina-O-sulfónico en metanol en presencia de piridina para proporcionar el isoxazol. LRMS (ESI⁺) m/z: 347.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₃Cl₂N₂O₃ requiere 347.0)

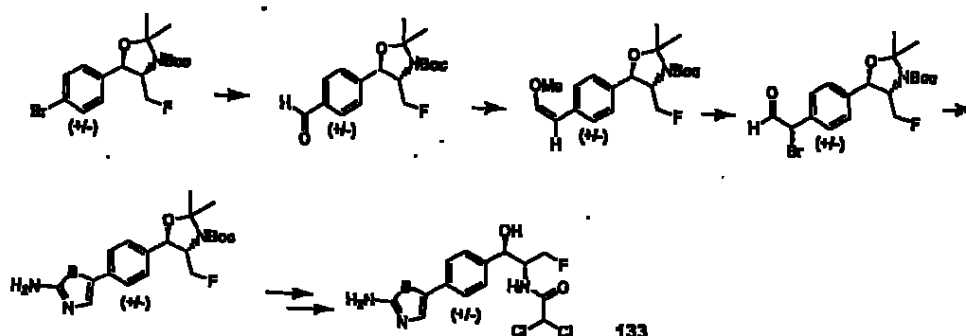
Ejemplo 109: Compuesto 132



El compuesto 132 fue sintetizado utilizando el procedimiento del ejemplo 108. LRMS (ESI⁺) m/z: 315.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₃F₃N₂O₃ requiere 315.0).

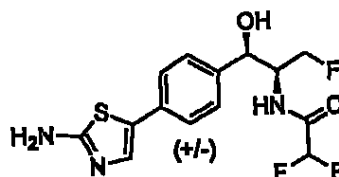
gsk
180

Ejemplo 110: Compuesto 133



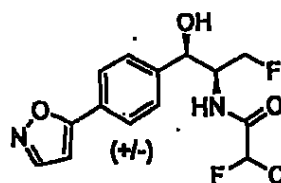
El intermedio de fenilitio se hizo reaccionar con dimetilformamida para proporcionar el intermedio de formilo el cual luego se hizo reaccionar con el iluro degenerado a partir de bromuro de metoximetiltrifenilfosfonio. El enol éter resultante fue bromado con bromo para proporcionar el bromoaldehído. La ciclización con tiourea proporcionó el aminotiazol. LRMS (ESI^+) m/z : 378.0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ requiere 378.0).

Ejemplo 111: Compuesto 134



El compuesto 134 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 110. LRMS (ESI^+) m/z : 378.0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ requiere 346.0).

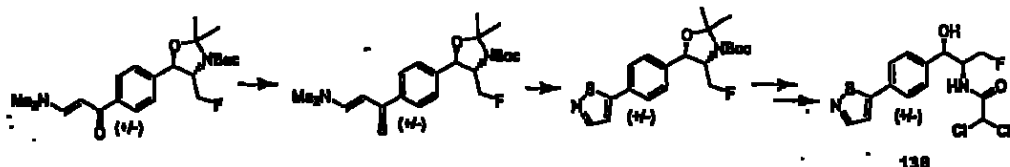
Ejemplo 112: Compuesto 135 (mezcla de diastereoisómeros)



441

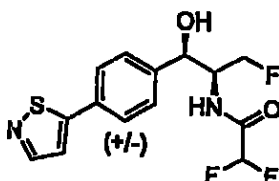
El compuesto 135 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 108. LRMS (ESI⁺) m/z: 331.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₃F₂N₂O₃ requiere 331.0)

Ejemplo 113: Compuesto 136



El material de inicio en el ejemplo 108 se hizo reaccionar con el reactivo de Lawesson y el producto fue ciclado al intermedio de biarilo con el ácido hidroxilamina-O-sulfúrico en metanol en presencia de piridina. LRMS (ESI⁺) m/z: 363.0 (M-H⁺ C₁₃H₁₄Cl₂FN₂O₂S requiere 363.0)

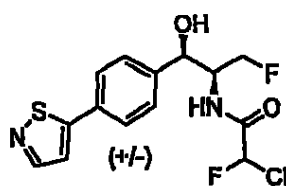
Ejemplo 114: Compuesto 137



El compuesto 137 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 113. LRMS (ESI⁺) m/z: 331.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₃F₃N₂O₂S requiere 331.0).

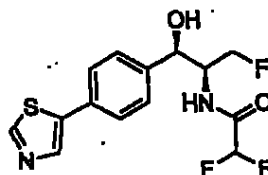
Ejemplo 115: Compuesto 138 (mezcla de diastereoisómeros)

442
442



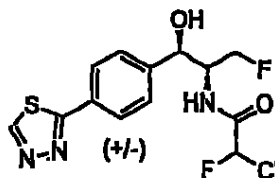
El compuesto 138 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 113. LRMS (ESI⁺) m/z: 347.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₃ClF₂N₂O₂S requiere 347.0)

Ejemplo 116: Compuesto 139



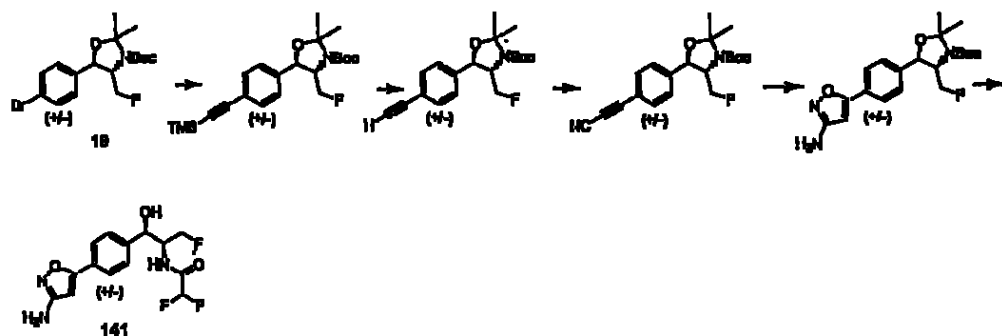
El compuesto 139 fue sintetizado utilizando el procedimiento del ejemplo 96 comenzando desde el enantiómero desendo de intermedio 19. LRMS (ESI⁺) m/z: 331.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₃F₃N₂O₂S requiere 331.0)

Ejemplo 117: Compuesto 140 (mezcla de diastereoisómeros)



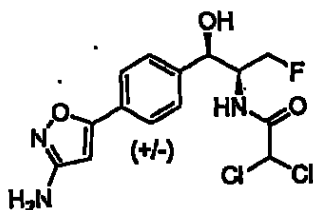
El compuesto 140 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 41. LRMS (ESI⁺) m/z: 348.0 (M-H⁺ C₁₃H₁₂ClF₂N₃O₂S requiere 348.0)

Ejemplo 118: Compuesto 141



El intermedio 19 se hizo reaccionar con trimetilsililacetileno en presencia de yoduro de cobre y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. El producto fue desililado mediante tratamiento con carbonato de potasio en metanol. El intermedio cianoacetileno sirvió en la reacción acetileno con n-butilitio, el cual luego se hizo reaccionar con tosilcianuro. La ciclización al 3-aminoisoxazol fue realizada mediante tratamiento del cianoacetileno con hidroxilamina en metanol. LRMS (ESI^+) m/z: 330.0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ requiere 330.0)

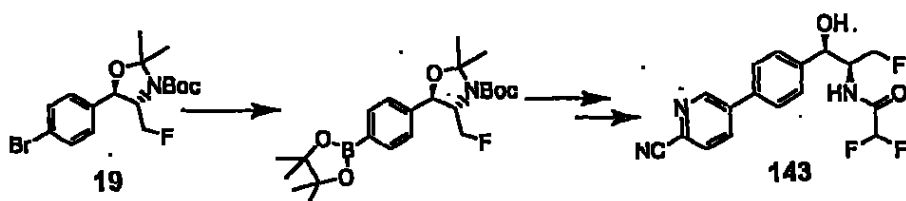
Ejemplo 119: Compuesto 142



El compuesto 142 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 118. LRMS (ESI^+) m/z: 362.0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3$ requiere 362.0)

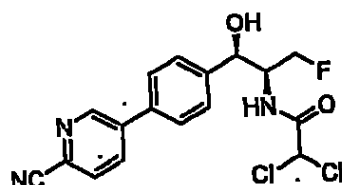
444

Ejemplo 120: Compuesto 143



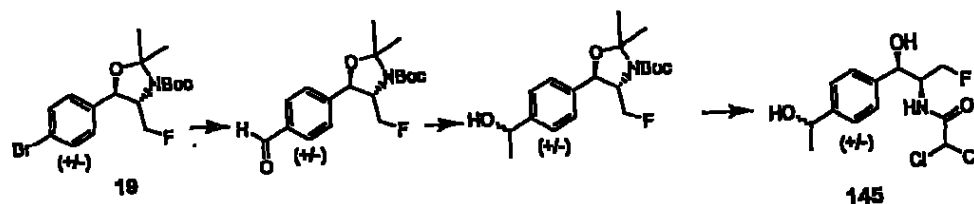
El enantiomero deseado del intermediario 19 se hizo reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) - diclorometano. El éster de pinacolboronato fue acoplado con 5-bromo-2-cianopiridina utilizando la reacción de Suzuki. LRMS (ESI⁺) m/z: 350.0 (M-H⁺ C₁₇H₁₄IF₃N₃O₂ requiere 350.0)

Ejemplo 121: Compuesto 144



El compuesto 144 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 120. LRMS (ESI⁺) m/z: 382.0 (M-H⁺ C₁₇H₁₄Cl₂FN₃O₂ requiere 382.0)

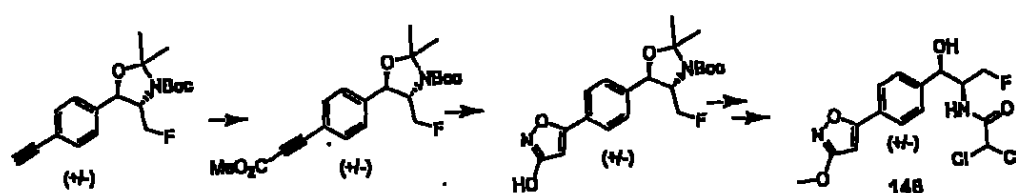
Ejemplo 122: Compuesto 145 (mezcla de diastereoisómeros)



447.
445

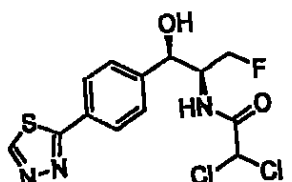
El intermedio 19 se hizo reaccionar con n-butilitio y luego con dimetilformamida. El intermedio de formilo se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio para proporcionar el alcohol bencílico como una mezcla de diastereoisómeros. LRMS (ESI⁺) m/z: 324.0 (M-H⁺ C₁₃H₁₆Cl₂FNO₃ requiere 324.0)

Ejemplo 123: Compuesto 146



El acetileno de inicio, preparado tal como se describió en el ejemplo 116, se hizo reaccionar con n-butilitio seguido por la adición de dióxido de carbono y el ácido resultante fue esterificado con diazometano en acetato etílico/éter dietílico. El 3-hidroxisoxazol fue obtenido mediante la reacción del éster con hidroxilamina y luego fue metilado con diazometano en acetato etílico/éter dietílico. LRMS (ESI⁺) m/z: 377.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₆Cl₂FN₂O₄ requiere 377.0)

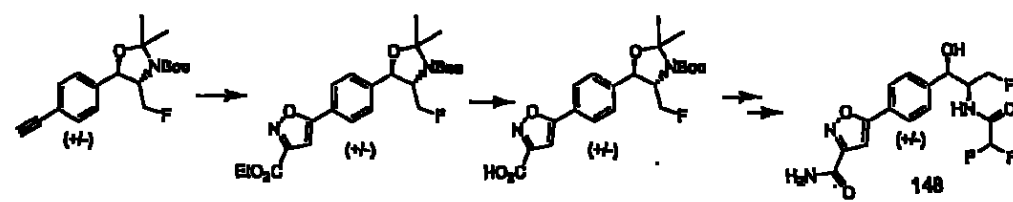
Ejemplo 124: Compuesto 147



El compuesto 147 fue sintetizado mediante el método del ejemplo 120 utilizando 2-bromo-1,3,4-tiadiazol en un acoplamiento de Suzuki. LRMS (ESI⁺) m/z: 364.0 (M-H⁺ C₁₃H₁₂Cl₂FN₃O₂S requiere 364.0)

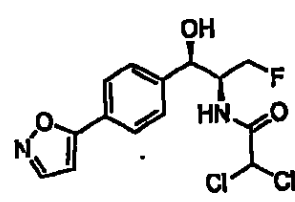
448
446

Ejemplo 125: Compuesto 148



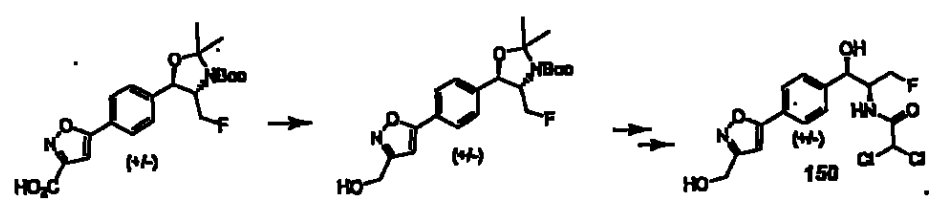
El acetileno de inicio fue obtenido tal como se describió en el ejemplo 118. El intermedio 3-carboetoxiisoxazol fue obtenido mediante cicloadición del óxido de nitrilo degenerado *in situ* a partir de nitroacetato etílico, di-*t*-butildicarbonato y 4- dimetilaminopiridina. La amida fue obtenida partir del intermedio 3-carboetoxiisoxazol mediante hidrólisis al ácido, conversión a cloruro de acilo y reacción con amoniaco. LRMS (ESI⁺) *m/z*: 358.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₄F₃N₃O₄ requiere 358.0)

Ejemplo 126: Compuesto 149



El compuesto 149 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 108 comenzando a partir del enantiomero descado del intermedio 19. LRMS (ESI⁺) *m/z*: 347.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₃Cl₂FN₂O₃ requiere 347.0)

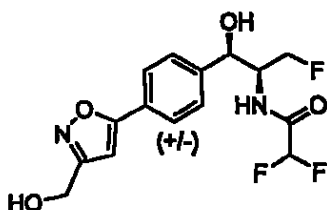
Ejemplo 127: Compuesto 150



447 449
JEO

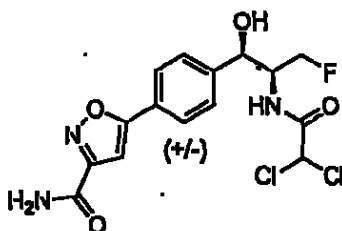
El intermedio 3-carboxiisoxazol obtenido tal como se describió en el ejemplo 125 fue convertido en cloruro ácido utilizando el reactivo Vilsmeier el dimetilformamida. El producto crudo fue reducido al intermedio 3-hidroximetilisoxazol con borohidruro de tetrabutilamonio en THF. LRMS (ESI⁺) m/z: 377.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₅Cl₂FN₂O₄ requiere 377.0)

Ejemplo 128: Compuesto 151



El compuesto 151 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 127. LRMS (ESI⁺) m/z: 345.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₆F₃N₂O₄ requiere 345.0)

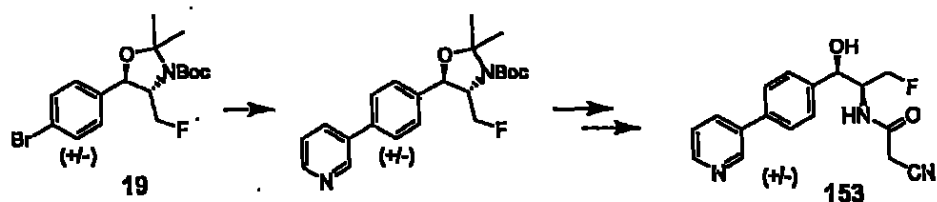
Ejemplo 129: compuesto 152



El compuesto 152 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 125. LRMS (ESI⁺) m/z: 390.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₄Cl₂FN₃O₄ requiere 390.0)

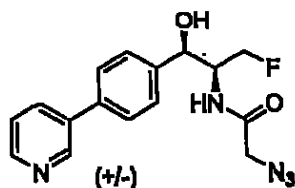
406
418

Ejemplo 130: compuesto 153



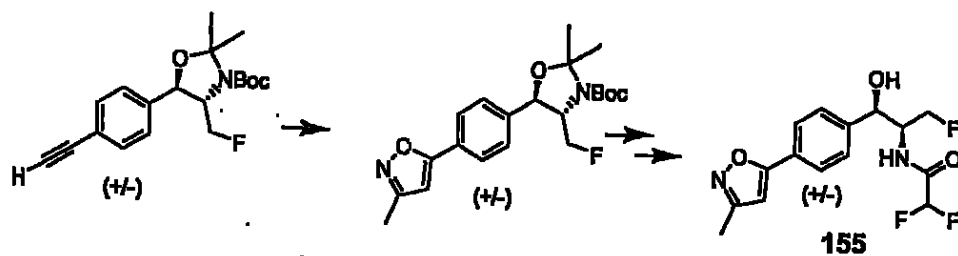
El compuesto 153 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 40. EDC/HOBT fue utilizado para acilar el intermedio amino con ácido cianoacético. LRMS (ESI⁺) m/z: 314.0 (M-H⁺ C₁₇H₁₅FN₃O₂ requiere 314.0)

Ejemplo 131: compuesto 154



El compuesto 154 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 130. LRMS (ESI⁺) m/z: 330.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₆FN₃O₂ requiere 330.0)

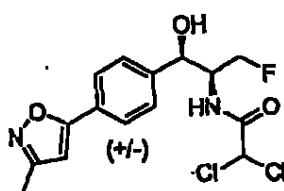
Ejemplo 132: compuesto 155



407
449

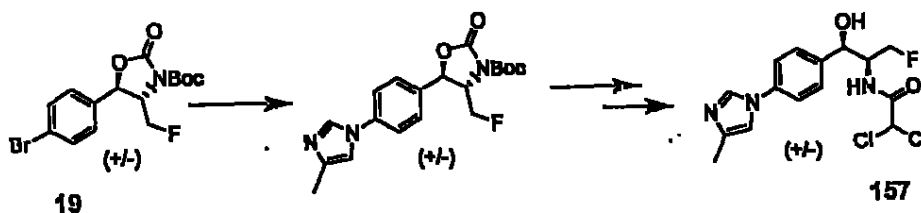
El acetileno de inicio fue obtenido tal como se describió en el ejemplo 118. El intermedio 3-metilisoxazol fue obtenido mediante cicloadición del óxido de nitrilo generado in situ a partir de nitroetano, di-t-butildicarbonato y 4-dimetilaminopiridina. LRMS (ESI⁺) m/z: 329.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₆F₃N₂O₃ requiere 329.0)

Ejemplo 133: compuesto 156



El compuesto 156 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 132. LRMS (ESI⁺) m/z: 361.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₆Cl₂FN₂O₃ requiere 361.0)

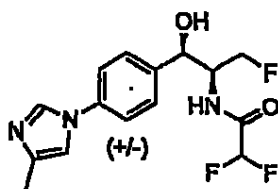
Ejemplo 134: compuesto 157



El intermedio 19 se hizo reaccionar con 4-metilimidazol en dimetilformamida en reflujo en presencia de polvo de cobre. LRMS (ESI⁺) m/z: 346.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₄Cl₂FN₃O₂ requiere 346.0)

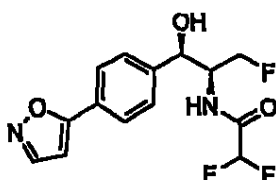
Ejemplo 135: compuesto 158

450



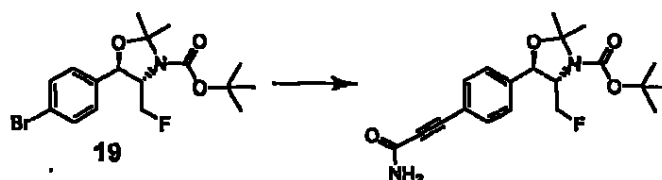
El compuesto 158 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 134. LRMS (ESI⁺) m/z: 328.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₆F₃N₃O₂ requiere 328.0)

Ejemplo 136: compuesto 159



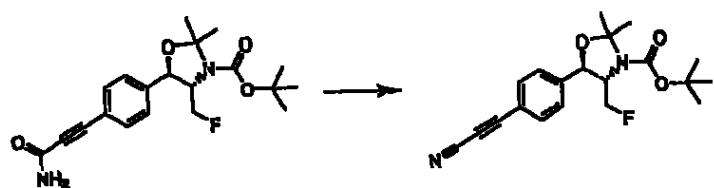
El compuesto 159 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 126. LRMS (ESI⁺) m/z: 315.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₃F₃N₂O₃ requiere 315.0)

Ejemplo 137: compuesto 160

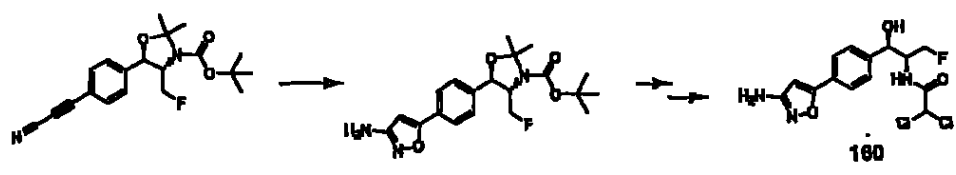


Una mezcla del enantiomero deseado del intermedio 19 (1g, 2.6 mmol), carbonato de potasio (712 mg, 5 mmol), y propiolamida (1.07 g, 15 mmol) en N,N- dimetilacetamida (4 mL) fue agitada a temperatura ambiente mientras se purgó con N₂ durante 10 minutos. Se agregó catalizador Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol) y la mezcla fue purgada con N₂ durante 5 minutos más. La mezcla resultante fue agitada a 100°C durante nueve horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto crudo fue cromatograficado mediante cromatografía de gel de sílice rápida para proporcionar el producto acoplado. (601 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.75-3.90 (m, 1H), 4.35-4.80 (m, 2H), 5.15 (d, 1H, J=7.5), 5.65 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J=8.4), y 7.55 (d, 2H, J=8.4).

451

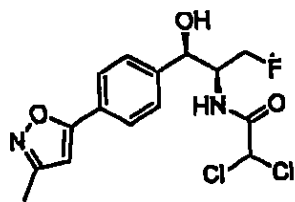


A dimetilformamida (2 mL) se agregó lentamente cloruro de tionilo (2 mL) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a esa temperatura durante 30 minutos. Luego la solución fue transferida con cánula hacia una solución del intermedio de propionamida (600 mg) en DMF (4 mL) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla fue vertida en hielo/agua (60 mL). El pH fue ajustado a 7 con bicarbonato de sodio saturado. La solución fue extraída con acetato etílico tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato sódico anhidro, y purificadas mediante cromatografía en columna para proporcionar el intermedio de propionitrilo. (326 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.75-3.90 (m, 1H), 4.35-4.60 (m, 2H), 5.15 (d, 1H, J=7.5), 7.49 (d, 2H, J=8.4), y 5.85 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.4).



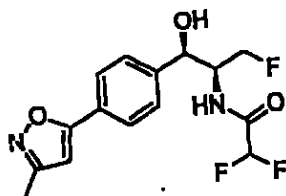
A una solución de hidróxido de sodio (206 mg, 7 eq.) en agua (2 mL), se agregó hidrócloruro de hidroxilamina (256 mg, 5 eq.). La solución fue agregada al intermedio propionitrilo (263 mg) disuelto en etanol (7 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante seis horas. Se agregó acetato etílico, la capa orgánica fue separada, lavada con agua, y secada con sulfato sódico anhidro. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en columna para proporcionar el 3-aminoisoxazol protegido el cual luego fue disuelto en THF (6 mL) y HCl 4 N (6 mL), y se agitó a 80°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue co-evaporado con metanol dos veces y secado durante la noche al vacío. Al material crudo disuelto en metanol (2 mL) se agregó trietilamina (2 mL), seguido por dicloroacetato de metilo (1 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente fue evaporado y la mezcla fue purificada mediante cromatografía en columna rápida para proporcionar el compuesto 160 (167 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): δ 4.35-4.70 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.44 (m, 2H, J=8.1) y 7.65 (d, 2H, J=8.1), LRMS (ESI⁺) m/z: 362.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₄Cl₂FN₃O₃ requiere 362.0)

Ejemplo 138: compuesto 161



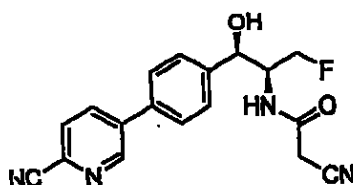
El compuesto 161 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 132 comenzando desde el enantiomero deseado del intermedio 19. LRMS (ESI⁺) m/z: 361.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₅Cl₂FN₂O₃ requiere 361.0)

Ejemplo 139: compuesto 162



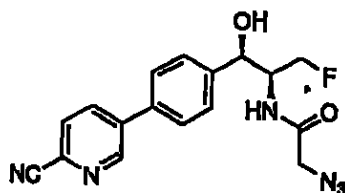
El compuesto 162 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 138. LRMS (ESI⁺) m/z: 329.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₅F₃N₂O₃ requiere 329.0)

Ejemplo 140: compuesto 163



El compuesto 163 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 120. Se utilizó dicitohexilcarbodiimida para acilar el intermedio amino con ácido cianoacético. LRMS (ESI⁺) m/z: 339.0 (M-H⁺ C₁₈H₁₅FN₄O₂ requiere 339.0)

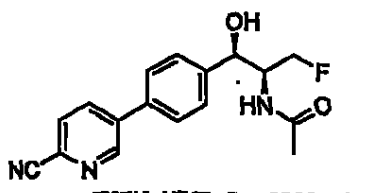
Ejemplo 141: compuesto 164



ADG
AS3

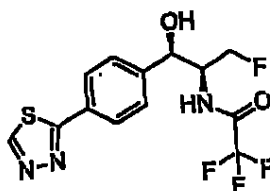
El compuesto 164 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 120. Se utilizó dicitohexilcarbodiimida para acilar el intermedio amino con ácido azidoacético. LRMS (ESI⁺) m/z: 355.0 (M-H⁺ C₁₇H₁₈I⁺N₆O₂ requiere 355.0)

Ejemplo 142: compuesto 165



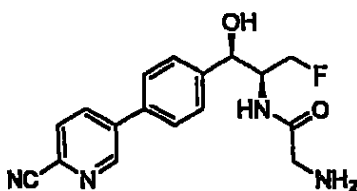
El compuesto 165 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 120. El intermedio amino fue acetilado con anhídrido acético. LRMS (ESI⁺) m/z: 314.0 (M-H⁺ C₁₇H₁₆FN₃O₂ requiere 314.0)

Ejemplo 143: compuesto 166



El compuesto 166 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 120. LRMS (ESI⁺) m/z: 350.0 (M-H⁺ C₁₃H₁₁F₄N₃O₂S requiere 350.0)

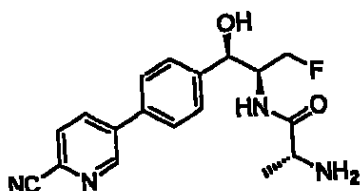
Ejemplo 144: compuesto 167



27
254

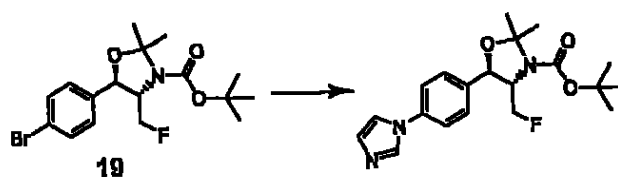
El compuesto 167 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 120. Se utilizó dicitohexilcarbodiimida para acilar el intermedio amino con N-Boc.glicina y la glicinamida resultante fue desprotegida con ácido clorhídrico en metanol. LRMS (ESI⁺) m/z: 329.0 (M-H⁺ C₁₇H₁₇FN₄O₂ requiere 329.0)

Ejemplo 145: compuesto 168



El compuesto 168 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 144. LRMS (ESI⁺) m/z: 343.0 (M-H⁺ C₁₈H₁₉FN₄O₂ requiere 343.0)

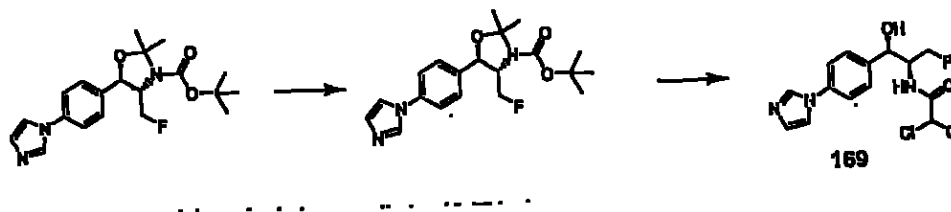
Ejemplo 146: compuesto 169



El enantiomero deseado del intermedio 19 (1.16 g, 3 mmol), carbonato de potasio (1.659 g, 12 mmol), imidazol (1.225 g, 18 mmol), y polvo de cobre (191 mg, 3 mmol) en 20 mL de DMF fue agitado vigorosamente a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en agua (100 mL). Después de extraer con acetato etílico y lavar el extracto orgánico con agua (3X), la capa orgánica fue pasada través de un gel de sílice y tapón de sulfato sódico anhidro. La evaporación del solvente proporcionó el imidazol (1.06 g) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H), 1.60 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.36-4.55 (m,

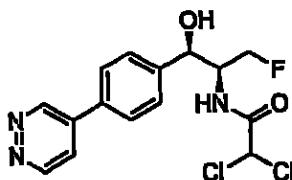
106 457
455

2H), 5.20 (d, 1H, J=7.5), 7.22, (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J=8.4), 7.58 (d, 2H, J=8.4), y 7.89 (s, 1H).



El intermedio de imidazol fue disuelto en THF (20 mL) y HCl 4 N (20 mL), y agitado a 80°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue co-evaporado con metanol dos veces y secado durante la noche al vacío. El material crudo fue disuelto en metanol (20 mL) y se agregó trietilamina (6 mL), seguido por dicloroacetato de metilo (5 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente fue evaporado y la mezcla fue purificada mediante cromatografía en columna rápida para proporcionar el compuesto 169 (1.1 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.30-4.75 (m, 3H), 5.21 (d, 1H, J=7.5), 5.86 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J=7.5), 7.10 (s, 1H), 7.28, (s, 1H), 7.39 (d, 2H, J=8.4), 7.52 (d, 2H, J=8.4 Hz), y 7.81 (s, 1H). LRMS (ESI⁺) m/z: 360.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₈Cl₂FN₃O₂ requiere 360.0)

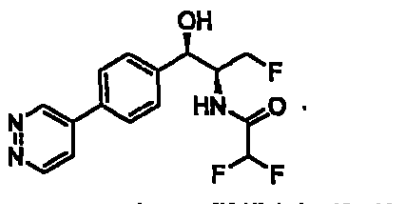
Ejemplo 147: compuesto 170



El compuesto 170 fue sintetizado mediante el método del ejemplo 106 utilizando el enantiomero deseado del intermedio 19. LRMS (ESI⁺) m/z: 358.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₄Cl₂FN₃O₂ requiere 358.0)

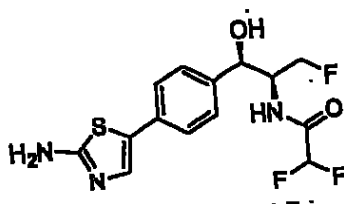
458
109/456

Ejemplo 148: Compuesto 171



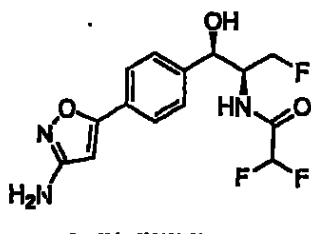
El compuesto 171 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 147. LRMS (ESI⁺) m/z: 326.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₄F₃N₃O₂ requiere 326.0)

Ejemplo 149: compuesto 172



El compuesto 172 fue sintetizado mediante el método del ejemplo 110 utilizando el enantiomero deseado del intermedio 19. LRMS (ESI⁺) m/z: 346.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₄F₃N₃O₂S requiere 346.0)

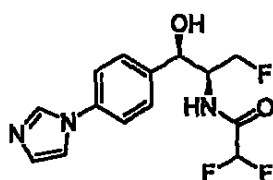
Ejemplo 150: compuesto 173



dos
110457

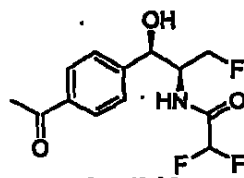
El compuesto 173 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 137. LRMS (ESI⁺) m/z: 330.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₄F₃N₃O₂ requiere 330.0)

Ejemplo 151: compuesto 174



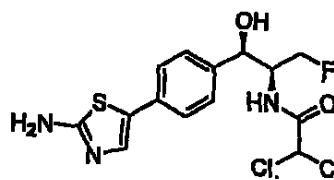
El compuesto 174 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 146. LRMS (ESI⁺) m/z: 314.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₄F₃N₃O₂ requiere 314.0)

Ejemplo 152: compuesto 175



El compuesto 175 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 28. LRMS (ESI⁺) m/z: 390.0 (M-H⁺ C₁₃H₁₄F₃NO₃ requiere 290.0)

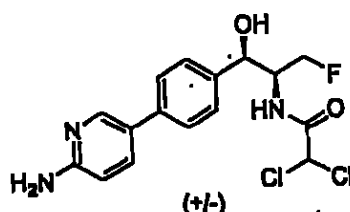
Ejemplo 153: compuesto 176



458

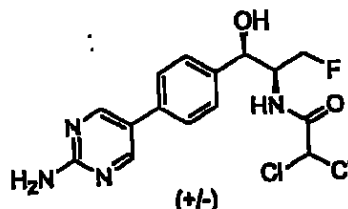
El compuesto 176 fue sintetizado utilizando el procedimiento en el ejemplo 149. LRMS (ESI⁺) m/z: 378.0 (M-H⁺ C₁₄H₁₄Cl₂FN₃O₂S requiere 378.0)

Ejemplo 154: compuesto 177



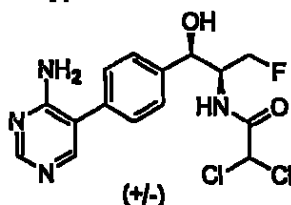
El compuesto 177 fue sintetizado mediante el método del ejemplo 33 utilizando el derivado de bromopiridina y el ácido borónico 23. LRMS (ESI⁺) m/z: 372.0 (M-H⁺ C₁₆H₁₈Cl₂FN₃O₂ requiere 372.0)

Ejemplo 155: compuesto 178



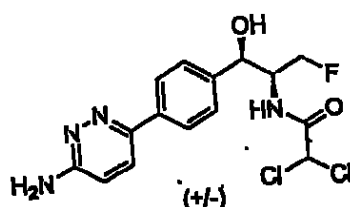
El compuesto 178 fue sintetizado mediante el método del ejemplo 33 utilizando un derivado de bromopiridina y el ácido borónico 23. LRMS (ESI⁺) m/z: 373.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₅Cl₂FN₄O₂ requiere 373.0)

Ejemplo 156: compuesto 179



El compuesto 179 fue sintetizado mediante el método del ejemplo 33 utilizando el derivado de bromopiridina y el ácido borónico 23. Se utilizaron condiciones estándares para la remoción de los grupos protectores y la introducción de funcionalidad de dicloroacetamida. LRMS (ESI⁺) m/z: 373.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₅Cl₂FN₄O₂ requiere 373.0)

Ejemplo 157: compuesto 180



El compuesto 180 fue sintetizado mediante el método del ejemplo 33 utilizando el derivado de cloropiridazina de requisito y el ácido borónico 23. Se utilizaron condiciones estándares para la remoción de los grupos protectores y la introducción de la funcionalidad de dicloroacetamida. LRMS (ESI⁺) m/z: 373.0 (M-H⁺ C₁₅H₁₅Cl₂FN₄O₂ requiere 373.0).

CONCLUSIÓN

Por lo tanto, será entendido que el presente invento proporciona compuestos tipo florfenicol novedosos y métodos para su utilización en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas en animales y humanos.

Aunque ciertas realizaciones y ejemplos han sido utilizadas para describir el presente invento, será aparente para aquellos capacitados en el arte que cualquier cambio en las realizaciones y ejemplos expuestos se podrá realizar sin salirse del alcance de este invento.