



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-268329-00006-0000

Fecha: 2016-01-06 16:41:26 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 160

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-002723-00000-0000

Fecha: 2016-01-06 16:41:26 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 160

DELEGATURA DE PROPIED.

División de Nuevas C

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

JV

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO MODULADORES DE CRAC DE OXAZOL E ISOXAZOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LUPIN LIMITED

DOMICILIO MUMBAI, INDIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-268329- -00006-0000

Fecha: 2016-01-06 16:41:26 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 160

DIRECCIÓN DE NUE
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-002723- -00000-0000

Fecha: 2016-01-06 16:41:26 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 160

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

LUPIN LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
India	159 CST Road, Kalina, Santacruz (East), State of Maharashtra, Mumbai 400 098, India	Mumbai
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 -35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : **14.268.329**
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de pago No. 16-000841

Fecha: 2016/01/06

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$80.000.

☐

Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que cont ene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma



Tarjeta Profesional 23.555

MODULADORES DE CRAC DE OXAZOL E ISOXAZOL

Solicitudes Relacionadas

La presente solicitud reclama el beneficio de prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de la India no. 1215/KOL/2010, presentada el 30 de octubre de 2010 y 0473/KOL/2011, presentada el 1 de abril de 2011, Los capítulos descriptivos provisionales completos se incorporan aquí por referencia.

Campo Técnico de la Invención

La invención se refiere a compuestos heterocíclicos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento, prevención, manejo y/o disminución de la gravedad de enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal de calcio activado por la liberación de calcio (CRAC – *calcium release activated calcium*). La invención concierne asimismo a métodos de tratar, prevenir, manejar y/o paliar la gravedad de las enfermedades trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación de CRAC. La invención se relaciona igualmente con procesos para la preparación de los compuestos de la invención.

Antecedentes de la Invención

La inflamación es la respuesta por parte del cuerpo a una infección, irritación o lesión, en las que las células inmunitarias del cuerpo se activan en respuesta a cualquiera de estos estímulos. La inflamación juega un papel clave en muchas enfermedades no sólo de las células inmunitarias tales como alergia, asma, artritis, dermatitis, esclerosis múltiple, lupus sistémico, sino también trasplante de órganos, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome intestinal irritable y/o inflamatorio (Di Sabatino *et. al.*, J. Immunol., 183, 3454-3462, 2009), psoriasis, y cáncer. Es necesaria una respuesta inflamatoria inicial a patógenos o a una lesión, y se requiere para combatir la infección o curar la herida, pero una inflamación sostenida o persistente puede conducir a cualquiera de los trastornos crónicos, caracterizados por la producción de citocinas inflamatorias, como se especifica más arriba.

La inflamación se caracteriza por la producción de diferentes citocinas tales como IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-21, IL-23, IL-28, IFN- γ , TNF- α , etc., que han sido implicadas en jugar un papel en diferentes enfermedades. Cualquier medicamento que pueda modular la producción de estas citocinas contribuiría a aliviar los síntomas de la enfermedad y puede curarla igualmente.

Las señales Ca^{+2} han demostrado ser esenciales para diversas funciones celulares en diferentes tipos de células incluyendo diferenciación, funciones efectoras, y transcripción génica en células del sistema inmunitario, así como regular la vía de señalización de citocinas mediante calcineurina y el factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT – *nuclear factor of activated T cells*).

En las células inmunitarias, se ha demostrado que la afluencia sostenida de Ca^{+2} es necesaria para una activación completa y duradera de las vías de calcineurina-NFAT, esenciales para la producción de citocinas. La implicación de receptores tales como el receptor de antígeno de linfocitos T (TCR - *T-cell antigen receptor*), el receptor de antígeno de linfocitos B (BCR - *B-cell antigen receptor*), y los receptores (FcR - *Fc receptors*) sobre mastocitos, macrófagos, y linfocitos citolíticos naturales, lleva a la fosforilación de tirosina y a la activación de fosfolipasa C- γ (PLC- γ). La PLC- γ hidroliza el fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PIP_2) a los mensajeros segundos, inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). IP_3 se une a los receptores IP_3 (IP_3R) en la membrana del retículo endoplasmático (ER – *endoplasmic reticulum*) e induce la liberación de los depósitos de Ca^{+2} del ER en el citoplasma. La disminución en la concentración de Ca^{+2} en el ER induce una entrada de Ca^{+2} operada por depósitos intracelulares (SOCE - *store-operated Ca^{+2} entry*) a través de los canales de Ca^{+2} de la membrana plasmática. SOCE, a través de canales de Ca^{+2} activados por la liberación de Ca^{+2} altamente selectiva de Ca^{+2} (en lo sucesivo, CRAC) constituye la vía principal de la entrada de Ca^{+2} intracelular en linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, mastocitos, y otros tipos de células (Parekh and Putney, *Physiol. Rev.*, 85, 757-810, 2005).

El canal CRAC se compone de dos familias de proteínas, una que funciona en detectar niveles de Ca^{+2} en el ER – las moléculas de interacción con el estroma (STIM - *stromal interacting molecules*)-1 y 2, y la otra que es una proteína formadora de poros – Orai1, 2 y 3. Las proteínas STIM son proteínas

transmembrana individuales, localizadas en la membrana del ER con sus N-terminos orientados hacia el lumen, y que contienen un motivo de unión de Ca^{+2} EF-hand (*an EF-hand Ca^{+2} binding motif*). El agotamiento de Ca^{+2} del ER hace que Ca^{+2} se disocie de STIM, lo cual produce un cambio de conformación que promueve la oligomerización y migración de moléculas STIM a las uniones cercanas de la membrana plasmática-ER. En las uniones, los oligómeros STIM interactúan con las proteínas Orai. En las células en reposo, los canales Orai se dispersan a través de la membrana plasmática y, con el agotamiento de Ca^{+2} de los depósitos, se agregan en la proximidad de las protuberancias (*punctae*) de STIM. El incremento eventual en la concentración de Ca^{+2} intracelular activa la vía calcineurina-NFAT. El NFAT activa la transcripción de varios genes, incluyendo los genes de citocinas tales como IL-2, etc., junto con otros factores de transcripción tales como AP-1, NFkB y Foxp3 (Fahmer *et. al.*, Immuno. Rev., 231, 99-112, 2009).

El papel del canal CRAC en diferentes enfermedades tales como alergia, enfermedad intestinal inflamatoria, trombosis y cáncer de mama se ha informado en la literatura (Parekh, Nat. Rev., 9, 399 - 410, 2010). Se ha informado en el arte que STIM1 y Orai1 son esenciales en la migración de células tumorales *in vitro* y en la metástasis de tumores *in vivo*. En consecuencia, la implicación de la entrada de Ca^{2+} operada por depósitos intracelulares en la metástasis de tumores hace de las proteínas STIM1 y Orai1 dianas potenciales para la terapia del cáncer (Yang *et. al.*, Cancer Cell, 15, 124-134, 2009). Literatura adicional disponible sobre la implicación del canal CRAC en cáncer son Abeele *et. al.*, Cancer Cell, 1, 169-179, 2002, Motiani *et al.*, J. Biol. Chem., 285; 25, 19173-19183, 2010,

La literatura reciente describe el papel de STIM1 y Orai1 en la trombosis arterial dependiente de colágeno en ratones *in vivo* y que la deficiencia de cualquiera de ellas protege contra la formación de trombos arteriales dependientes de colágeno, así como contra el infarto cerebral (Varga-Szabo *et. al.*, J. Exp. Med., 205, 1583-1591, 2008; Braun *et. al.*, Blood, 113, 2056-2063, 2009). El papel de SOCE mediada por STIM1-Orai1 en la formación de trombos hace de Orai1 una diana potencial para el tratamiento de trombosis y afecciones relacionadas (Gillo *et. al.*, JBC, 285; 31, 23629-23638, 2010).

Puesto que se ha demostrado que las proteínas de los canales de poros Orai son

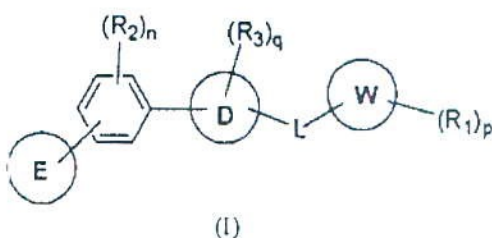
esenciales para transmitir la señal inducida por la unión de antígenos a los receptores celulares en las células inmunitarias, un medicamento potencial, que interactúe sobre el canal Orai, podría modular la señalización, impactando en esa forma la secreción de las citocinas implicadas, como se mencionó más arriba en el texto, en afecciones inflamatorias, cáncer, trastornos alérgicos, trastornos inmunitarios, artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares, trombocitopatías, trombosis venosa y/o arterial y afecciones asociadas o relacionadas que pueden beneficiarse de las propiedades moduladoras del canal CRAC de los compuestos descritos aquí.

Se han divulgado varios compuestos en el arte como moduladores del canal CRAC. Por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente WO2005009954, WO2006081391, WO2006083477, WO2007089904, WO2009017819, WO2010039238, WO2007087429, WO2007087441 y WO2007087442 divulgan compuestos de biarilo sustituido para modular canales CRAC.

Las publicaciones de solicitud de patente WO2009076454, WO2010027875 y WO2006081389 WO2005009539, WO2005009954, WO2006034402, WO2009035818, US20100152241, WO2010025295, WO2011034962 divulgan derivados de tiofeno para modular canales CRAC.

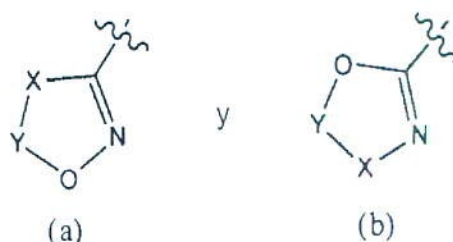
Resumen de la Invención

De acuerdo con un aspecto, la invención provee los compuestos de Fórmula (I):



en donde,

el anillo E es un anillo heterocíclico no aromático, de 5 miembros, seleccionado de



X, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de $-C(O)-$, $-CR_4R_5-$ y $-NR-$;

Y, en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de $-C(O)-$ y $-CR_4R_5-$;

R se selecciona de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)OR_6$ y $-C(O)R_6$;

el anillo VI se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;

R_1 , que puede ser el mismo o diferente en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcox, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-S(O)_nR_6$, $-NR_6S(O)_2R_7$, $-NR_6(CR_8R_9)_nC(O)OR_6$, $-NR_6(CR_8R_9)_nC(O)R_6$, $-NR_6(CR_8R_9)_nC(O)NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)(O)R_6$, $-C(O)R_6$, $-OC(O)R_6$, y $-OC(O)NR_6R_7$;

R_2 , que puede ser el mismo o diferente en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, alccxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, $-C(O)OR_6$, $-NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-NHS(O)_2R_7$ y $-NHC(O)R_6$;

R_3 , que puede ser el mismo o diferente en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, $-NR_6R_7$, $-NR_6S(O)_2R_7$, $-C(O)NR_6R_7$ y $-C(O)OR_6$;

R_4 y R_5 , que pueden ser los mismos o diferentes en cada ocurrencia, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, $-OR_{10}$, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-(CR_8R_9)_nC(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, y $-(CR_8R_9)_nC(O)OR_6$;

con tal que, cuando cualquiera de R_4 o R_5 en Y es $-OR_{10}$ entonces R_{10} no sea hidrógeno; o

R_4 y R_5 , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual se unen, pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico, de 3 a 7 miembros, sustituido o no sustituido; o

uno cualquiera de R_4 y R_5 en X y uno cualquiera de R_4 y R_5 en Y combinados entre sí, cuando se unen a átomos de carbono, pueden formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, de 4 a 7 miembros;

con tal que

los dos de X y Y no sean simultáneamente $-C(O)-$;

el anillo D se selecciona de



en donde A^1 y A^2 se seleccionan independientemente de C y N;

L es $-C(O)NR_{11}-$ o $-NR_{11}C(O)-$;

G se selecciona de S, NR_{12} y O;

R_{11} , en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo y arilo;

R_{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;

R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;

R_6 y R_7 , que pueden ser los mismos o diferentes en cada ocurrencia, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; o R_6 y R_7 , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un anillo heterocíclico, de 3 a 14 miembros, sustituido o no sustituido;

R_8 y R_9 , que pueden ser los mismos o diferentes en cada ocurrencia, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo y alcoxi; o R_8 y R_9 , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual se unen, pueden formar un anillo cíclico, de 3 a 6 miembros, en donde el anillo cíclico puede ser carbocíclico o heterocíclico;

n es un entero que va de 0 a 2, los dos inclusive;

p es un entero que va de 0 a 5, los dos inclusive;

q es un entero que va de 1 a 4, los dos inclusive; y

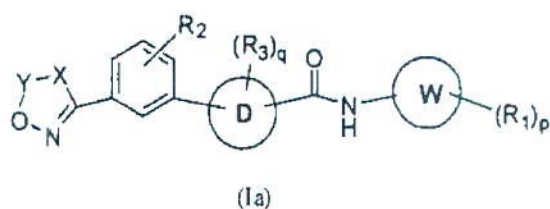
en donde alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, dondequiera que ocurran pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo ($=O$), tio ($=S$), alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, un anillo heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, $-C(O)OR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)NR^yR^z$, $-N(R^x)S(O)R^y$, $-N(R^x)S(O)_2R^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-S(O)_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^y$, $-SR^x$, y $-S(O)_2R^x$; en donde cada ocurrencia de R^x , R^y y R^z se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, un anillo heterocíclico, un anillo heterociclilalquilo y heteroarilalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

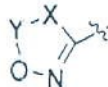
Las siguientes modalidades son únicamente ilustrativas por naturaleza y no

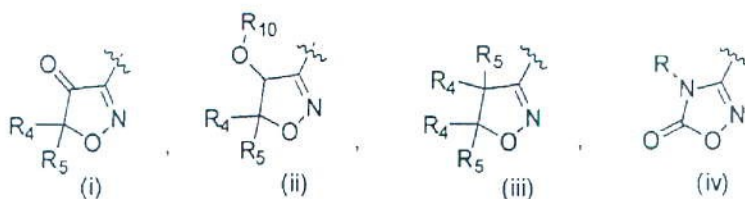
pretenden limitar el ámbito de la invención.

De acuerdo con una modalidad se proveen compuestos de Fórmula (Ia):



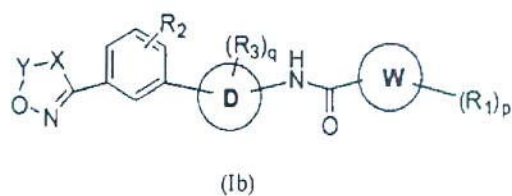
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde

el anillo  se selecciona de Fórmula (i) a (iv)



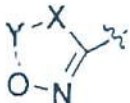
el anillo W, el anillo D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₀, 'p' y 'q' son como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con otra modalidad se proveen compuestos de Fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

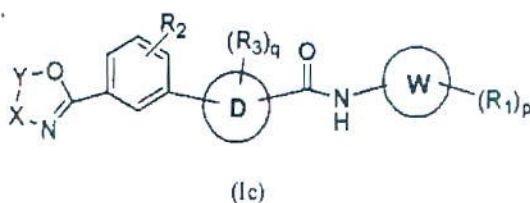
en donde

el anillo  se selecciona de Fórmula (i) a (iv) como se define en Fórmula

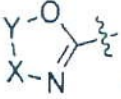
(Ia);

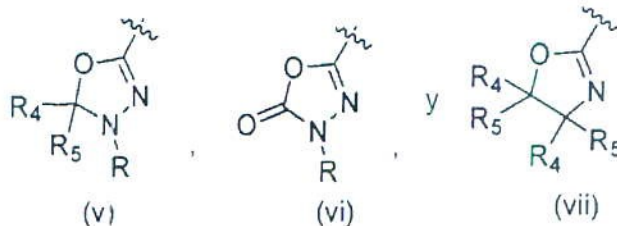
el anillo W, el anillo D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₀, 'p' y 'q' son como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con otra modalidad se proveen compuestos de Fórmula (Ic):



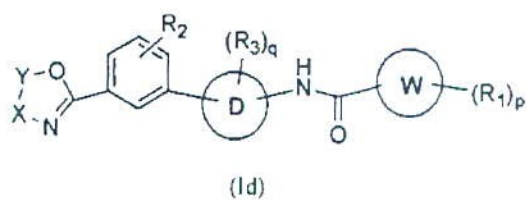
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el anillo  se selecciona de Fórmula (v) a (vii)

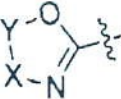


el anillo W, el anillo D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, 'p' y 'q' son como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con otra modalidad se proveen compuestos de Fórmula (Id):



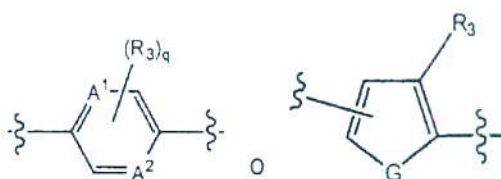
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el anillo  se selecciona de Fórmula (v) a (vii) como se define en Fórmula (Ic);

el anillo W, el anillo D, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, 'p' y 'q' son como se define más arriba en el texto.

Debe entenderse que Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), y (Id) abarcan estructuralmente todos los N-óxidos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables que pueden contemplarse a partir de las estructuras químicas descritas aquí.

De acuerdo con una sub-modalidad, se proveen compuestos de Fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) en la cual el anillo D es



en donde A¹ y A² se seleccionan independientemente de C y N; G es S o NR₁₂; 'q' es 1; R₃ y R₁₂ son como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con una sub-modalidad, se proveen compuestos de Fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) en la cual el W es arilo, heteroarilo o cicloalquilo.

De acuerdo con otra sub-modalidad, se proveen compuestos de Fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) en la cual R₁ es halo, hidroxilo, alquilo o alcoxi.

De acuerdo con otra sub-modalidad, se proveen compuestos de Fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) en la cual R₂ es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alquenilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, -C(O)OR₆, -NR₆R₇ o -C(O)R₆; R₆ y R₇ son como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con otra sub-modalidad, se proveen compuestos de Fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) en la cual R₃ es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, -C(O)NR₆R₇ o -C(O)OR₆; R₆ y R₇ son como se define más arriba en el texto.

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de Fórmula (I) y por lo menos un

excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de Fórmula (I) útil en tratar, prevenir, manejar y/o aliviar la gravedad de las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal CRAC.

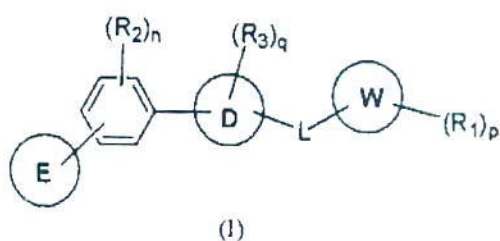
En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (I) útil en tratar, prevenir, manejar y/o aliviar la gravedad de las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal CRAC en un sujeto en necesidad de ello, administrando al sujeto uno o más compuestos descritos aquí en una cantidad.

En otro aspecto, la invención provee un método de modular la actividad del canal de iones, por ejemplo, el canal CRAC, administrando una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables.

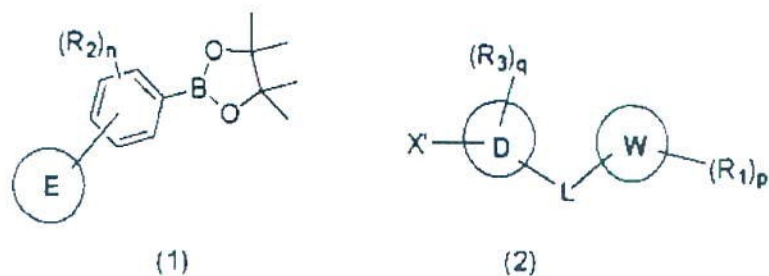
En otro aspecto, la invención provee un método de modular la secreción de citocinas, por ejemplo IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-21, IL-23, IL-28, IFN- γ y TNF- α y similares, regulando la vía de señalización de citocinas por calcineurina y células NFAT.

En otro aspecto de la invención se encuentran procesos para la preparación de los compuestos descritos aquí.

De acuerdo con otra modalidad se provee un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I):



que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1) con un compuesto de Fórmula (2)



en donde X' es halo; el anillo E, el anillo D, el anillo W, L, R₁, R₂, R₃, p, q y n son como se define más arriba en el texto;

en presencia de un catalizador seleccionado de Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄ o Pd(OAc)₂ o una mezcla de los anteriores; un ligando seleccionado de BINAP, xanthophos o trifenilfosfina o una mezcla de los anteriores y una base.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones y Abreviaturas:

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos utilizados en el capítulo descriptivo y las reivindicaciones tienen los significados indicados a continuación.

Para fines de interpretar el capítulo descriptivo, se aplicarán las siguientes definiciones y, dondequiera se considere apropiado, los términos usados en el singular incluirán asimismo el plural y viceversa.

Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor, cloro, bromo, o yodo.

A menos que se especifique lo contrario, en la presente solicitud "oxo" significa un grupo C(=O). Tal grupo oxo puede ser parte de un ciclo o una cadena en los compuestos de la presente invención.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo derivado de alcano, que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en el esqueleto, no contiene insaturación, tiene de uno a seis átomos de carbono, y se une al resto de la

molécula mediante un enlace simple, v.g., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquilenos" se refiere a un radical hidrocarburo divalente, saturado, que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en el esqueleto. En particular, "alquilenos C₁-C₆" significa un radical hidrocarburo divalente, saturado, con uno a seis átomos de carbono v.g. metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), 2,2-dimetiletilo, n-propileno, 2-metilpropileno, y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos alquilenos descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquénilo" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono e incluye por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alquénilo incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), *iso*-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos alquénilo descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquínilo" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono e incluye por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alquínilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos alquínilo descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido mediante un enlazamiento de oxígeno. Ejemplos no limitantes de tales grupos son metoxi, etoxi y propoxi y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquéniloxi" se refiere a un grupo alquénilo unido mediante un

enlazamiento de oxígeno. Ejemplos no limitantes de tales grupos son viniloxi, aliloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, isobuteniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-metil-1-buteniloxi, 1-metil-2-buteniloxi, 2,3-dimetilbuteniloxi, 1-hexeniloxi y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos alqueniloxi descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquililoxi" se refiere a un grupo alquilo unido mediante un enlazamiento de oxígeno. Ejemplos no limitantes de tales grupos son acetililoxi, propililoxi, 1-butililoxi, 2-butililoxi, 1-pentililoxi, 2-pentililoxi, 3-metil-1-butililoxi, 1-hexililoxi, 2-hexililoxi, y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo mono- o multicíclico, no aromático, que tiene 3 a 12 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclico incluyen, pero no se limitan a, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, v.g., espiro(4,4)non-2-ilo y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo, definido aquí, unido mediante un enlazamiento de oxígeno. Ejemplos no limitantes de tales grupos son ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexiloxi y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo mono- o multicíclico, no aromático, que tiene 3 a 12 átomos de carbono y que incluye por lo menos un enlace doble carbono-carbono, tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos cicloalquenilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define más arriba, enlazado directamente a un grupo alquilo, como se define más arriba,

v.g., ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, etc. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define más arriba, que se sustituye por uno o más átomos de halógeno, como se define más arriba. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden sustituirse con dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes átomos de halógeno. Preferiblemente, un polihaloalquilo se sustituye con hasta 12 átomos de halógeno. Ejemplos no limitantes de un haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo y similares. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalquilo, definido aquí, unido mediante un enlazamiento de oxígeno. Ejemplos no limitantes de tales grupos son monohaloalcoxi, dihaloalcoxi o polihaloalcoxi incluyendo perhaloalcoxi. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos haloalcoxi descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define más arriba, que se sustituye por uno o más grupos hidroxil. Preferiblemente, el hidroxialquilo es monohidroxialquilo o dihidroxialquilo. Ejemplos no limitantes de un hidroxialquilo incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, y similares.

El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, y bifenilo y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos arilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo, como se define más arriba, enlazado directamente a un grupo alquilo, como se define más arriba, v.g., $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos arilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

Un "anillo carbocíclico" o "carbociclo", tal como se emplea aquí, se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o policíclico puenteado, saturado o insaturado, de 3 a 10 miembros, que contiene átomos de carbono, los cuales pueden sustituirse; por ejemplo, anillos carbocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropileno, ciclohexanona, arilo, naftilo, adamantilo, etc. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos carbocíclicos o anillos descritos o reivindicados aquí pueden ser aromáticos o no aromáticos.

El término "anillo heterocíclico" o "anillo heterociclilo" o "heterociclilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un anillo de 3 a 15 miembros, no aromático, sustituido o no sustituido, que consta de átomos de carbono y con uno o más heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de N, O o S. El anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico, el cual puede incluir sistemas de anillo fusionado, puenteado o espiro y los átomos de nitrógeno, carbono, oxígeno o azufre en el anillo heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente a varios estados de oxidación. Adicionalmente, el átomo de nitrógeno puede opcionalmente cuaternizarse, el anillo heterocíclico o heterociclilo puede contener opcionalmente uno o más enlace(s) olefínico(s), y uno o dos átomos de carbono(s) en el anillo heterocíclico o heterociclilo pueden interrumpirse con $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{alquil})-$, o $-\text{C}(=\text{N}-\text{cicloalquil})-$, etc. Ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen azepinilo, azetidino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzopiranilo, cromanilo, dioxolanilo, dioxafosfolanilo, cecahidroisoquinolilo, indanilo, indolinilo, isoindolinilo, isocromanilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, quinuclidinilo, tetrahydroisquinolilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tiazolinilo, tiazolidinilo,

tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona y similares. El anillo heterocíclico puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos heterociclilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un anillo heterocíclico aromático, de 5 a 14 miembros, sustituido o no sustituido, con uno o más heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de N, O o S. El heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico. El anillo heteroarilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en la creación de una estructura estable. Ejemplos no limitantes de un anillo heteroarilo incluyen oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, indolizínilo, acridínilo, fenazínilo, ftalazínilo y similares. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos heteroarilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico, enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo, que resulta en la creación de una estructura estable. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos heterociclilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de un anillo heteroarilo enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo, que resulta en la creación de una estructura estable. A menos que se estipule o mencione lo contrario, todos los grupos heteroarilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituido", tal como se

emplea aquí, se refiere a un grupo o grupo funcional (*moiety*) que tiene uno o más sustituyentes unidos al esqueleto estructural del grupo o grupo funcional.

Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a hidroxilo, halo, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, amino, heteroarilo, un anillo heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, $-C(O)OR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)NR^yR^z$, $-N(R^x)S(O)R^y$, $-N(R^x)S(O)_2R^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-S(O)_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^y$, $-SR^x$, y $-S(O)_2R^x$; en donde cada ocurrencia de R^x , R^y y R^z se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, un anillo heterocíclico, un anillo heterociclilalquilo y heteroarilalquilo.

La expresión "puede sustituirse opcionalmente" se refiere a un grupo funcional o grupo que puede ser o no sustituido. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede sustituirse o no y que la descripción incluye radicales arilo tanto sustituidos como no sustituidos.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto que tiene los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces pero que tiene diferentes orientaciones tridimensionales, las cuales no son intercambiables. La invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye enantiómeros y diastereómeros. La invención incluye igualmente isómeros geométricos "E" o "Z" o configuración *cis* o *trans* en un compuesto que tiene un enlace doble o que tiene un sistema de anillo cicloalquilo sustituido.

Un "tautómero" se refiere a un compuesto que experimenta rápidos cambios de protones de un átomo del compuesto a otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos aquí pueden existir como tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Los tautómeros individuales así como una mezcla de los mismos se encuentran comprendidos en los compuestos de Fórmula (I).

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, enfermedad, trastorno, afección o síndrome incluye: (a) prevenir o diferir la aparición de síntomas clínicos del estado, enfermedad, trastorno, afección o síndrome que se desarrolla en un sujeto, el cual puede estar afligido con, o predispuesto a, el estado, enfermedad,

trastorno, afección o síndrome, pero que aún no experimenta o exhibe síntomas clínicos o subclínicos del estado, enfermedad, trastorno, afección o síndrome; (b) inhibir el estado, enfermedad, trastorno, afección o síndrome, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; c) disminuir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección o por lo menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos; y/o (d) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión del estado, trastorno o afección o por lo menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El término "modular" o "modulando" o "modulación" se refieren a una disminución o inhibición en la magnitud, calidad, o efecto de una actividad particular, función o molécula, a modo de ilustración, que bloquean o inhiben el canal de calcio activado por la liberación de calcio (CRAC). Cualquier modulación similar, sea una inhibición parcial o completa, se designa a veces aquí como "bloqueante" y los correspondientes compuestos como "bloqueadores". Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles como moduladores del canal CRAC.

El término "sujeto" incluye mamíferos, preferiblemente humanos y otros animales, tales como animales domésticos; v.g., mascotas hogareñas incluyendo gatos y perros.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto necesitado de ello, es suficiente para causar un efecto deseado. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, edad, peso, afección física y capacidad de respuesta del sujeto que se va a tratar.

Sales Farmacéuticamente Aceptables:

Los compuestos de la invención pueden formar sales. En casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales estables de una base o un ácido no tóxico, la administración del compuesto, así como una sal farmacéuticamente aceptable, puede ser apropiada. Ejemplos no limitantes de las sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico, formadas por adición de ácidos, los cuales forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato,

succinato, benzoato, ascorato, α -ketoglutarato, α -glicerofosfato, formiato, fumarato, propionato, glicolato, lactato, piruvato, oxalato, maleato, y salicilato. Pueden formarse asimismo sales inorgánicas apropiadas, incluyendo, sulfato, nitrato, bicarbonato, sales de carbonato, hidrobromato y ácido fosfórico.

Sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos estándar bien conocidos en el arte, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como una amina, con un ácido apropiado que aporta un anión fisiológicamente aceptable. Pueden elaborarse igualmente sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Con respecto a los compuestos generales descritos por la Fórmula (I) la invención se extiende a formas estereoisoméricas y a mezclas de las anteriores. Las diferentes formas estereoisoméricas de la invención pueden separarse una de otra por el método conocido en el arte, o un isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Igualmente se contemplan formas tautoméricas y mezclas de los compuestos descritos aquí.

A menos que se especifique lo contrario, en la presente solicitud "grupo protector" se refiere a los grupos previstos para proteger un grupo de lo contrario lábil, v.g., un grupo amino, un grupo carboxi y similares, bajo condiciones específicas de reacción. Varios grupos protectores junto con los métodos de protección y desprotección son generalmente conocidos por una persona de versación ordinaria en el arte. A este respecto, se incorpora aquí como referencia *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York. En la presente invención, grupos protectores amino preferidos son *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, acetilo y similares; aunque grupos protectores carboxi preferidos son ésteres, amidas y similares.

Composiciones Farmacéuticas:

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de Fórmula (I). En particular, las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de Fórmula (I) y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal

como un portador o un diluyente). Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas incluyen el (los) compuesto(s) descrito(s) aquí en una cantidad suficiente para modular el canal de calcio activado por la liberación de calcio (CRAC) para tratar enfermedades mediadas por el canal CRAC, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos alérgicos, trasplante de órganos, cáncer y trastornos cardiovasculares cuando se administran a un sujeto.

El compuesto de la invención puede incorporarse con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o un diluyente) o diluirse por un portador, o contenerse en un portador que puede estar en la forma de una cápsula, envase flexible (*sachet*), papel u otro envase. El excipiente farmacéuticamente aceptable incluye un agente farmacéutico que, por sí mismo, no induce la producción de anticuerpos perjudiciales al individuo que recibe la composición, y que puede administrarse sin toxicidad excesiva.

Ejemplos de portadores apropiados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilen glicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de maní, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico o éteres alquílicos inferiores de celulosa, ácido salicílico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

La composición farmacéutica puede incluir igualmente uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes humectantes, agentes emulsionadores, agentes suspensores, agentes preservantes, sales para influir en la presión osmótica, amortiguadores, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, o cualquier combinación de los anteriores. La composición farmacéutica de la invención puede formularse de manera que proporcione una liberación rápida, sostenida, o diferida del ingrediente activo luego de la administración al sujeto, empleando procedimientos conocidos en el arte.

Las composiciones farmacéuticas descritas aquí pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en el arte. Por ejemplo, el compuesto activo puede

mezclarse con un portador, o diluirse por un portador, o contenerse dentro de un portador, el cual puede ser en la forma de una ampolla, cápsula, envase flexible, papel, u otro envase. Cuando el portador sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede absorberse en un envase sólido granular, por ejemplo, en un envase flexible.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en presentaciones convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o productos para aplicación tópica.

La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte efectivamente el compuesto activo de la invención al sitio de acción apropiado o deseado. Vías apropiadas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, liberación lenta (*depot*), subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica (tal como con una solución oftálmica) o tópica (tal como un ungüento tópico).

Las formulaciones orales sólidas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas (gelatina blanda o dura), grageas (que contienen el ingrediente activo en forma de polvo o granulado), pastillas para la garganta y pastillas para chupar.

Comprimidos, grageas o cápsulas que tienen como portador talco y/o un carbohidrato o aglutinante, o similares, son particularmente apropiados para aplicación oral. Las formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, jarabes, emulsiones, gelatina blanda y líquidos inyectables estériles, tales como suspensiones líquidas o soluciones acuosas o no acuosas. Para aplicación parenteral, son particularmente apropiadas las formulaciones en soluciones inyectables o suspensiones.

Las formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones, gelatina blanda y líquidos inyectables estériles, tales como suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas.

Para aplicación parenteral, son particularmente apropiadas soluciones o suspensiones inyectables, preferiblemente soluciones acuosas con el compuesto

activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en una presentación farmacéutica unitaria. En tal presentación, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La presentación farmacéutica unitaria puede ser una preparación empacada, conteniendo el empaque cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos empacados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Además, la presentación farmacéutica unitaria puede ser en sí misma una cápsula, comprimido, envase flexible, o pastilla para chupar, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma empacada.

Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención depende, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una mayor dosis diaria total que una intravenosa (directamente en la sangre). La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse desde 0,1 mg a 10000 mg, más típicamente 1,0 mg a 1000 mg, y muy típicamente 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la potencia del componente activo o el modo de administración.

Dosis apropiadas de los compuestos para uso en tratar las enfermedades, trastornos, síndromes y afecciones descritos aquí pueden determinarse por las personas versadas en el arte relevante. Las dosis terapéuticas se identifican generalmente mediante un estudio de graduación de dosis en humanos, basado en evidencia preliminar, derivada de los estudios con animales. Las dosis tienen que ser suficientes para traducirse en un beneficio terapéutico deseado, sin causar efectos secundarios indeseados para el paciente. Por ejemplo, la dosificación diaria del modulador del canal CRAC puede variar desde alrededor de 0,1 a alrededor de 30,0 mg/kg. El modo de administración, las presentaciones farmacéuticas, los excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticos apropiados pueden usarse y ajustarse también perfectamente por las personas versadas en el arte. Todos los cambios y modificaciones se contemplan dentro del ámbito de la invención.

Método de Tratamiento

En una modalidad adicional, la invención se dirige al tratamiento o profilaxis de afecciones inflamatorias, administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

La inflamación es parte de la respuesta normal del huésped a la infección y lesión o exposición a ciertas sustancias propensas a causarla. La inflamación comienza con el proceso inmunológico de eliminación de los patógenos invasores y toxinas para reparar el tejido dañado. Por consiguiente, estas respuestas son extremadamente ordenadas y controladas. No obstante, la inflamación excesiva o inapropiada contribuye a toda una gama de enfermedades humanas crónicas y agudas y se caracteriza por la producción de citocinas inflamatorias, eicosanoides derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, y otros derivados oxidados), otros agentes inflamatorios (v.g., especies de oxígeno reactivo), y moléculas de adhesión. Tal como se emplea aquí, el término "afecciones inflamatorias" se define como una enfermedad o trastorno o anomalía caracterizada por la implicación de vías inflamatorias que llevan a la inflamación, y que pueden traducirse en, o dispararse por, una desregulación de la respuesta inmunitaria normal.

El (los) compuesto(s) de la presente invención es (son) útil (es) en el tratamiento de afecciones inflamatorias incluyendo, pero sin limitación a, enfermedades de muchos sistemas corporales tales como (musculoesquelético) artritis, miositis, artritis reumatoide, osteoartritis, gota, artritis gotosa, pseudogota aguda, síndrome de Reiter, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, dermatomiositis; (pulmonar) pleuritis, fibrosis pulmonar o nódulos, enfermedad pulmonar restrictiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD – *chronic obstructive pulmonary disease*), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS - *acute respiratory distress syndrome*), (cardiovascular) estenosis de la válvula aórtica, restenosis, arritmias, arteritis coronaria, miocarditis, pericarditis, fenómeno de Raynaud, vasculitis sistémica, angiogénesis, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, trombosis, infarto del miocardio; (gastrointestinal) dismotilidad, disfagia, enfermedades intestinales inflamatorias, pancreatitis, (genitourinario) cistitis intersticial, acidosis tubular renal, urosepsis, (piel) púrpura, vasculitis escleroderma, eccema, psoriasis, (neurológico) trastornos del sistema nervioso central, neuropatías craneanas y periféricas, neuropatía periférica, radiculopatía,

compresión de la médula espinal o cauda equina con pérdida sensorial o motora, esclerosis múltiple (MS) (mental) disfunción cognitiva, enfermedad de Alzheimer, (neoplásico) linfoma, inflamación asociada con cáncer, (oftalmológico) iridociclitis, queratoconjuntivitis seca, uveítis, (hematológico) anemia crónica, trombocitopenia, (renal) amiloidosis del riñón, glomerulonefritis, insuficiencia renal y otras enfermedades tales como tuberculosis, lepra, sarcoidosis, sífilis, síndrome de Sjögren, cistitis, fibromialgia, fibrosis, choque septicémico, choque endotóxico, complicaciones quirúrgicas, lupus sistémico eritematoso (SLE), arteriopatía asociada con trasplante, reacción injerto vs huésped, rechazo de aloinjerto, rechazo de trasplante crónico.

Las enfermedades intestinales inflamatorias incluyen igualmente la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, enterocolitis necrosante, y colitis infecciosa.

"Trastornos alérgicos" se definen como trastornos/enfermedades que son causados por una combinación de factores ambientales y genéticos, los cuales se traducen en un trastorno de hipersensibilidad del sistema inmunitario. Las enfermedades alérgicas se caracterizan por una producción excesiva de inmunoglobulina E (IgE), desgranulación de mastocitos, eosinofilia tisular e hipersecreción de moco, que se traduce en una respuesta inflamatoria extrema. Estas respuestas tienen asimismo lugar durante la infección con parásitos multicelulares, y se asocian a la producción de un conjunto característico de citocinas por los linfocitos T cooperadores 2. Por ejemplo el asma es una afección inflamatoria crónica de los pulmones, caracterizada por una sensibilidad excesiva de los pulmones a estímulos, en la forma de infecciones, alérgenos, e irritantes ambientales. Las reacciones alérgicas pueden provenir igualmente de alimentos, picaduras de insectos, y reacciones a medicamentos como aspirina y antibióticos tales como la penicilina. Síntomas de alergia alimentaria incluyen dolor abdominal, distensión abdominal, vómito, diarrea, picazón en la piel, e hinchazón de la piel durante la urticaria. Las alergias alimentarias rara vez causan reacciones respiratorias (asmáticas), o rinitis. Las picaduras de insectos, los antibióticos, y ciertas medicinas producen una respuesta alérgica sistémica que se denomina también anafilaxis. El principal interés terapéutico en torno al CRAC en trastornos alérgicos se origina en su papel en los linfocitos y los mastocitos, siendo la activación de CRAC un requisito para la activación de los linfocitos.

El (los) compuesto(s) de la presente invención es (son) útil(es) en el tratamiento de trastornos alérgicos incluyendo, pero sin limitación a, dermatitis atópica, eccema atópico, fiebre del heno, asma, urticaria (incluyendo urticaria idiopática crónica), conjuntivitis primaveral, rinoconjuntivitis alérgica, rinitis alérgica (estacional y perenne), sinusitis, otitis media, bronquitis alérgica, tos alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, anafilaxis, reacción a los medicamentos, alergias alimentarias y reacciones al veneno de insectos que causan comezón.

En todavía otra modalidad, la invención se dirige al tratamiento o prevención de "trastornos inmunitarios", administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar sujetos con trastornos inmunitarios. Tal como se emplea aquí, el término "trastorno inmunitario" y términos similares significan una enfermedad, trastorno o afección causada por la disfunción o mal funcionamiento del sistema inmunitario como un todo, o cualquiera de sus componentes, incluyendo trastornos autoinmunitarios. Tales trastornos pueden ser congénitos o adquiridos y pueden caracterizarse por el (los) componente(s) del sistema inmunitario que se ve(n) afectado(s) por el sistema inmunitario o sus componentes que se vuelven hiperactivos. Los trastornos inmunitarios incluyen aquellas enfermedades, trastornos o afecciones observados en animales (incluyendo humanos), que tienen un componente inmunitario y aquellos que surgen sustancial o enteramente debido a mecanismos mediados por el sistema inmunitario. Adicionalmente, otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, tales como enfermedades injerto vs huésped y trastornos alérgicos, se incluirán en la definición de trastornos inmunitarios contenida aquí. Debido a que un número de trastornos inmunitarios son causados por inflamación y llevan a inflamación, existe cierta superposición entre trastornos que se consideran trastornos inmunitarios y trastornos inflamatorios. Para el propósito de esta invención, en el caso de tal trastorno superpuesto, puede considerarse un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio. Un trastorno autoinmunitario es una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca erróneamente y destruye las células de su propio cuerpo y/u órganos. Este puede ocasionar la destrucción temporal o permanente de uno o más tipos de tejido del cuerpo, crecimiento anormal de un órgano, cambios en la función de un órgano,

etc. Por ejemplo, hay una destrucción de las células productoras de insulina del páncreas en la diabetes sacarina tipo 1. Diferentes trastornos autoinmunitarios pueden apuntar a diferentes tejidos, órganos o sistemas en un animal, mientras que algunos trastornos autoinmunitarios apuntan a diferentes tejidos, órganos o sistemas en diferentes animales. Por ejemplo, la reacción autoinmunitaria se dirige contra el aparato digestivo en colitis ulcerosa y el sistema nervioso en esclerosis múltiple, mientras que en el lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados pueden variar entre individuos con la misma enfermedad. Por ejemplo, una persona con lupus puede tener afectada la piel y las articulaciones mientras que otra puede tener afectados el riñón, la piel y los pulmones.

Trastornos autoinmunitarios específicos que pueden mejorarse usando los compuestos y métodos de esta invención incluyen, sin limitación, trastornos autoinmunitarios de la piel (v.g., psoriasis, dermatosis ampollosa herpetiforme, pénfigo vulgar, y vitiligo), trastornos autoinmunitarios del sistema gastrointestinal (v.g., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, y hepatitis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de las glándulas endocrinas (v.g., diabetes sacarina mediada inmunitariamente o tipo 1, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis autoinmunitaria y orquitis, y trastorno autoinmunitario de la glándula suprarrenal), trastornos autoinmunitarios de múltiples órganos (incluyendo enfermedades del tejido conectivo y el sistema musculoesquelético) (v.g., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjögren), trastornos autoinmunitarios del sistema nervioso (v.g., esclerosis múltiple, miastenia grave, neuropatías autoinmunitarias tales como Guillain-Barré, y uveítis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de la sangre (v.g., anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmunitaria) y trastornos autoinmunitarios de los vasos sanguíneos (v.g., arteritis temporal, síndrome de anti-fosfolípidos, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, y síndrome de Behçet).

"Tratamiento de un trastorno inmunitario" en este caso se refiere a administrar un compuesto o una composición de la invención, sola o en combinación con otros agentes a un sujeto, que tiene un trastorno inmunitario, un signo o síntoma de tal enfermedad o un factor de riesgo hacia tal enfermedad, con un propósito de curar,

aliviar, alterar, afectar, o prevenir tal trastorno o signo o síntoma de tal enfermedad, o la predisposición a ella.

En otra modalidad, la invención se dirige al tratamiento o prevención de cáncer administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

Se ha referido en el arte que STIM1 y Orai1 son esenciales en la migración de células tumorales *in vitro* y en la metástasis de tumores *in vivo*. Por consiguiente, la implicación de la entrada de Ca^{+2} operada por depósitos intracelulares en la metástasis de tumores hace de las proteínas STIM1 y Orai1 dianas potenciales para la terapia del cáncer (Yang *et. al.*, Cancer Cell, 15, 124-134, 2009). Literatura adicional disponible sobre la implicación del canal CRAC en el cáncer son Abeele *et. al.*, Cancer Cell, 1, 169-179, 2002, Motiani *et. al.*, J. Biol. Chem., 285; 25, 19173-19183, 2010.

El (los) compuesto(s) de la presente invención puede(n) ser útil(es) en el tratamiento de cánceres y/o su metástasis incluyendo, pero sin limitación a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer de cuello, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer de la sangre, cáncer de la piel y similares. En todavía otra modalidad, la invención se dirige al tratamiento o profilaxis de trastornos alérgicos, administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

En todavía otra modalidad la invención se dirige al tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos cardiovasculares, administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar sujetos con trastornos cardiovasculares. "Trastorno cardiovascular" se refiere a una anomalía estructural y funcional del corazón y los vasos sanguíneos, conformada por las enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, arritmia, insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedades de la aorta y sus ramificaciones, trastornos del sistema vascular periférico, aneurisma, endocarditis, pericarditis, enfermedad de las válvulas cardíacas. El trastorno puede ser congénito o adquirido. Una de las principales características patológicas de todas estas enfermedades son arterias taponadas o

endurecidas, que obstruyen el flujo sanguíneo al corazón. Los efectos difieren, dependiendo de cuáles vasos están taponados con placas. Las arterias que llevan sangre rica en oxígeno, si se taponan, ocasionan enfermedad de las arterias coronarias, dolor de pecho o ataque cardíaco. Si las arterias que llegan al cerebro están afectadas, esto lleva a un ataque isquémico transitorio o apoplejía. Si los vasos en los brazos o piernas están afectados, esto acarrea enfermedad vascular periférica. Debido a que un sinnúmero de enfermedades cardiovasculares pueden estar igualmente relacionadas con, o surgir como una consecuencia de, trombocitopatías, existe cierta superposición entre trastornos que se consideran bajo el encabezado trastornos cardiovasculares y trombocitopatías. Para el propósito de esta invención, en el caso de tal trastorno superpuesto, puede considerarse un trastorno cardiovascular o una trombocitopatía.

La STIM1 se localiza en el retículo endoplasmático (ER) y funciona como un detector de calcio. Orai1 es una subunidad formadora de poros del canal de calcio, localizado en la membrana plasmática. El agotamiento de calcio en el retículo endoplasmático es detectado por STIM1, y el calcio entra mediante Orai1 para volver a llenar el retículo endoplasmático. Esta vía de reposición del calcio se denomina entrada de Ca^{+2} operada por depósitos intracelulares (SOCE - *store operated calcium entry*), que juega un papel importante en la homeostasis del calcio, la disfunción celular y tiene una importancia significativa en las enfermedades cardiovasculares. En cardiomiocitos, el calcio no sólo está involucrado en el acoplamiento excitación-contracción, sino que actúa igualmente como una molécula de señalización que promueve la hipertrofia cardíaca. Los corazones hipertróficos son susceptibles a anomalías del ritmo cardíaco y tienen una relajación deteriorada. Las células del músculo liso vascular (VSMCs - *vascular smooth muscle cells*) son responsables del mantenimiento del tono vascular. Los trastornos de las VSMCs, manifestados usualmente como un cambio fenotípico, están involucrados en la patogénesis de las principales enfermedades vasculares, tales como aterosclerosis, hipertensión y restenosis. Asimismo se encontró SOCE incrementada en células del músculo liso coronario de cerdos con síndrome metabólico (MetS). El compuesto de esta invención puede usarse para tratar hiperplasia neointimal, enfermedades vasculares, oclusivas – MetS, que es una combinación de trastornos médicos incluyendo enfermedad de las arterias coronarias, apoplejía y diabetes tipo 2, aneurisma aórtico abdominal, angina, ataque isquémico transitorio, apoplejía, enfermedad

oclusiva de las arterias periféricas, la cual incluye inflamación, activación del complemento, fibrinólisis, angiogénesis y/o enfermedades relacionadas con la formación de cinina inducida por FXII, tales como angioedema hereditario, infección bacteriana del pulmón, infección por tripanosomas, choque hipotensivo, pancreatitis, enfermedad de Chagas, trombocitopenia o gota articular, infarto del miocardio, trombosis de la vena portal que causa hipertensión, hipertensión pulmonar, trombosis de las venas profundas, trombosis de la vena yugular, septicemia sistémica, embolismo pulmonar, y papiledema, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Paget-Schroetter, trombosis del seno venoso cerebral, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía ventricular derecha arritmogénica, angina de Prinzmetal, angina pectoris, insuficiencia venosa crónica, síndrome coronario agudo, endocarditis, apraxia conceptual, estenosis de las válvulas pulmonares, tromboflebitis, taquicardia ventricular, arteritis temporal, taquicardia, fibrilación auricular paroxística, fibrilación auricular persistente, fibrilación auricular permanente, arritmia sinusal respiratoria, disección de la arteria carótida. Las enfermedades cerebrovasculares incluyen apoplejía hemorrágica y apoplejía isquémica (en las que la cascada trombo-inflamatoria se traduce en desarrollo del infarto), cardiomegalia, endocarditis, pericarditis, efusión pericardial. La enfermedad cardíaca valvular, la enfermedad vascular o la inflamación vascular es el resultado de placas ateroscleróticas rotas que inician la formación de trombos. Como la activación de plaquetas juega un papel importante en la inflamación vascular que lleva a infarto del miocardio y a la apoplejía isquémica, el compuesto de esta invención evitará la activación de plaquetas y la formación de placas y sería igualmente útil para tratar todas las enfermedades vasculares periféricas (PVD – *peripheral vascular diseases*), tromboembolismo pulmonar, y trombosis venosa.

"Tratamiento de trastornos cardiovasculares" se refiere aquí a administrar un compuesto o una composición de la invención sola o en combinación con otros agentes a un sujeto, que tiene una enfermedad cardiovascular, un signo o síntoma de tal enfermedad o un factor de riesgo hacia una enfermedad, con un propósito de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir tal trastorno o signo o síntoma de tal enfermedad, o la predisposición a ella.

En todavía otra modalidad, la invención se dirige al tratamiento o prevención de "trombocitopatías", administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la

presente invención.

Trombocitopatías: Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar sujetos con trombocitopatías. La trombocitopatía es una anomalía de las plaquetas o sus funciones. Puede ser congénita o adquirida. Puede causar una tendencia trombótica o de sangrado o puede ser parte de un trastorno más amplio tal como mielodisplasia. Las trombocitopatías incluyen aquellos trastornos vasculares que se originan a causa de la disfunción de plaquetas o el sistema de coagulación o enfermedades o complicaciones que surgen como resultado de la restricción parcial o completa del flujo sanguíneo a diferentes órganos o sistemas, debido a tales trombocitopatías. En consecuencia, las trombocitopatías incluirán sin limitación, enfermedades debidas a trombosis de venas superficiales, enfermedades debidas a trombosis de venas profundas, enfermedades debidas a trombosis arterial, enfermedades vasculares periféricas, trombofilia, tromboflebitis, embolismos, tromboembolismo, enfermedades cardiovasculares isquémicas incluyendo, pero sin limitación a, isquemia del miocardio, angina, enfermedades cerebrovasculares isquémicas incluyendo, pero sin limitación a, apoplejía, ataque de isquemia transitorio, trombosis de los senos venosos cerebrales (CVST - *cerebral venous sinus thrombosis*) y complicaciones que se originan a causa de las trombocitopatías. Aparte de esto, el trastorno relacionado con la formación de trombos venosos o arteriales puede ser inflamación, activación de complemento, fibrinólisis, angiogénesis y/o enfermedades relacionadas con la formación de cinina inducida por FXII, tal como angioedema hereditario, infección bacteriana del pulmón, infección por tripanosomas, choque hipotensivo, pancreatitis, enfermedad de Chagas, trombocitopenia o gota articular.

Bajo circunstancias normales, cuando las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos se rompen, las plaquetas interactúan con el factor de von Willebrand (vWF) mediante el complejo de glucoproteína de membrana Ib para ayudar a sellar la brecha. El complejo de glucoproteína IIb/IIIa atrae otras plaquetas, las cuales se combinan para formar agregados. Las plaquetas contienen gránulos que se descomponen para liberar fibrinógeno, vWF, el factor de crecimiento derivado de plaquetas adenosin 5'-difosfato (ADP), calcio y 5-hidroxitriptamina (5-HT) - serotonina. Todo esto ayuda a promover la formación de un tapón hemostático (hemostasis primaria). Las plaquetas activadas sintetizan asimismo tromboxano A₂ a partir de ácido araquidónico así como presentando

fosfolípidos cargados negativamente en el folíolo exterior (*on the outer leaflet*) de la bicapa de membrana de la plaqueta. Esta superficie negativa ofrece sitios de unión para enzimas y cofactores del sistema de coagulación. El efecto total es por lo tanto estimular el sistema de coagulación para formar un coágulo (hemostasia secundaria).

Por consiguiente, la activación fisiológica de plaquetas y la formación de trombos son esenciales para detener el sangrado en caso de lesión vascular, mientras que bajo afecciones patológicas esto puede llevar a la oclusión de los vasos debido a un desencadenamiento inadecuado del mismo proceso en vasos enfermos que lleva a la trombosis, tromboembolismo o isquemia de los tejidos de órganos vitales. Un paso central en la activación plaquetaria es la elevación, inducida por agonistas, de la concentración de Ca^{2+} . Esto ocurre, por un lado, por la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares y, por el otro, por la afluencia de Ca^{2+} del espacio extracelular. En las plaquetas, la principal vía de afluencia de Ca^{2+} se realiza a través de la entrada de Ca^{2+} operada por depósitos intracelulares (SOCE), inducida por agotamiento de los depósitos. STIM1 es el detector Ca^{2+} en la membrana del retículo endoplasmático (ER), mientras que Orai1 es el principal canal de Ca^{2+} operado por depósitos intracelulares (SOC) en la membrana plasmática, que juega un papel clave en la SOCE plaquetaria.

"Tratamiento de trombocitopatía" en este caso se refiere a administrar un compuesto o una composición de la invención sola o en combinación con otros agentes a un sujeto, que tiene una trombocitopatía, un signo o síntoma o complicación de tal enfermedad o un factor de riesgo hacia tal enfermedad, con el propósito de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir tal trastorno o signo o síntoma, o la predisposición a ella.

Métodos Generales de Preparación

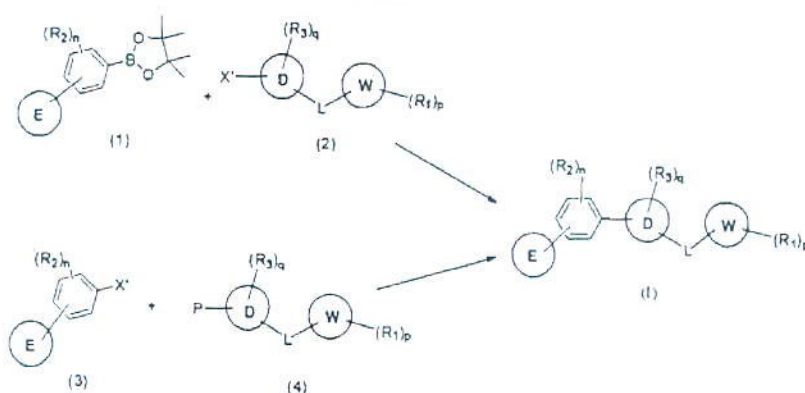
Los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de la Fórmula general (I) y ejemplos específicos se preparan mediante las secuencias de reacción ilustradas en los esquemas sintéticos 1 a 5 en donde el anillo E, el anillo W, el anillo D, L, R_1 , R_2 , R_3 , 'n' 'p' y 'q' son como se define más arriba en el texto. Los materiales de partida se encuentran disponibles en el comercio o pueden prepararse por los procedimientos descritos aquí o por los procedimientos

conocidos en el arte. Por lo demás, en los siguientes esquemas sintéticos, en los que se mencionan ácidos específicos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc., se entiende que otras bases, ácidos, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes etc., conocidos en el arte, pueden usarse igualmente y, por consiguiente, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Variaciones en las condiciones de reacción y parámetros como temperatura, presión, duración de la reacción, etc., que pueden usarse como se conoce en el arte están asimismo dentro del ámbito de la presente invención. Todos los isómeros de los compuestos descritos en estos esquemas, a menos que se especifique lo contrario, se encuentran igualmente abarcados dentro del ámbito de esta invención.

Los compuestos obtenidos usando las secuencias de reacción general pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos pueden purificarse usando cualquiera de los métodos para purificación de compuestos orgánicos conocidos en el arte, por ejemplo, cristalización o cromatografía de columna de alúmina o gel de sílice usando diferentes disolventes en relaciones apropiadas. A menos que se indique lo contrario, temperatura ambiente se refiere a una temperatura en el rango de 22 a 27 °C.

Espectros $^1\text{H-NMR}$ de los compuestos de la presente invención se registraron usando un instrumento BRUCKNER (modelo: Avance-III), 400 MHz. Espectros de masas - cromatografía líquida (LCMS) de los compuestos de la presente invención se registraron utilizando una trampa de iones Agilent modelo 6320 e instrumentos Thermo Scientific Single Quad modelo MSQ plus. La nomenclatura IUPAC para los compuestos de la presente invención se usó de acuerdo con ChemBioDraw Ultra 12,0 software.

Esquema 1



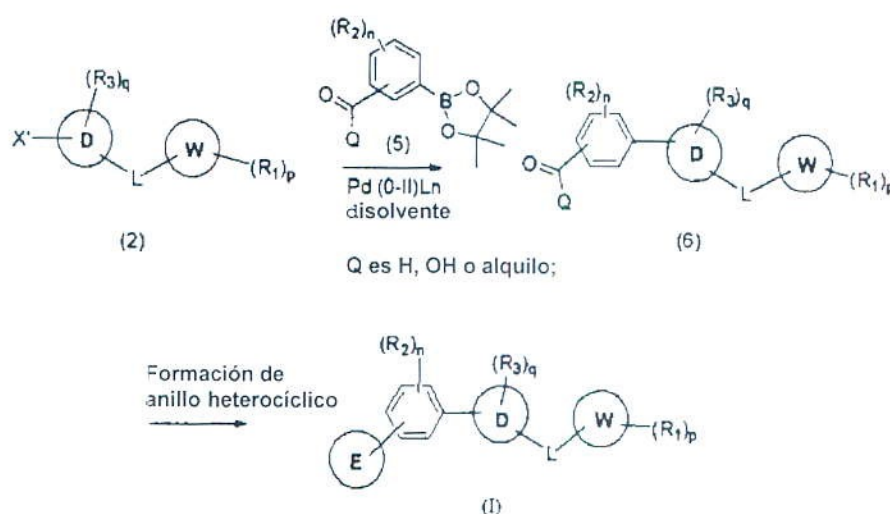
X' es halógeno, P es pinacolato, boronato o estannano

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción del derivado de borato de Fórmula (1) con varias halobenzamidas de Fórmula (2), como se ilustra en Esquema 1,

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de los derivados halo de la Fórmula (3) con derivados borato/estannano de la Fórmula (4), como se muestra en Esquema 1. Igualmente la misma transformación puede llevarse a cabo mediante otros métodos de acoplamiento apropiados, conocidos en el arte.

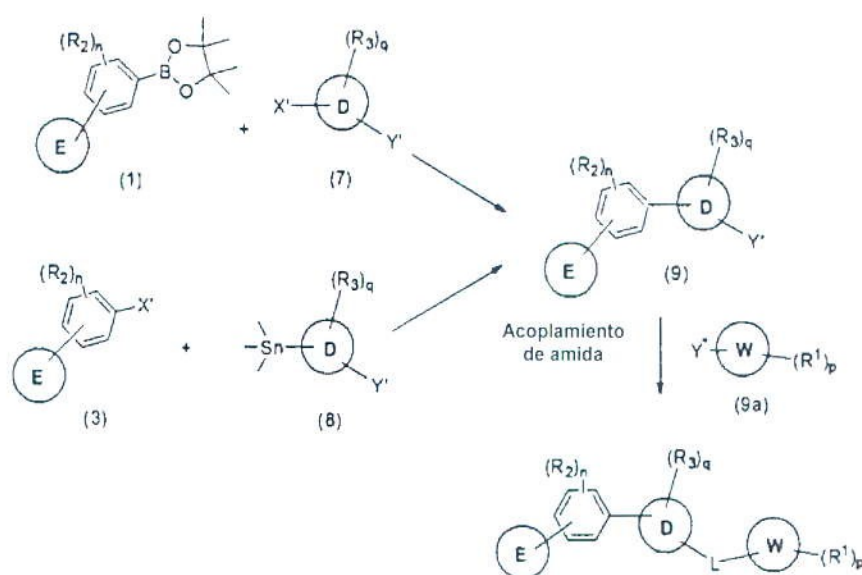
La citada reacción puede estar mediada por un catalizador apropiado conocido en el arte tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o mezcla (s) de los anteriores; un ligando apropiado, conocido en el arte, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), xanthophos, trifenilfosfina o mezcla(s) de los anteriores, en la presencia de una base apropiada, preferiblemente bases inorgánicas tales como carbonatos de metal alcalino como carbonato de sodio, carbonato de cesio y fosfatos, como fosfato de potasio o mezcla(s) de los anteriores. Como se conoce también del arte, tales reacciones se efectúan en los disolventes como éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; hidrocarburos como tolueno; amidas tales como DMA, DMF y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido; hidrocarburos halogenados como DCM o mezcla(s) de los anteriores para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I).

Esquema 2



En un enfoque alternativo, los compuestos de la presente invención pueden prepararse igualmente como se describe en Esquema 2. En consecuencia, el complejo de borato de Fórmula (5) se prepara de los correspondientes derivados halo mediante una reacción de boración catalizada por un metal. Como también se conoce en el arte, tales reacciones se llevan a cabo en presencia de un catalizador de metal por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2.\text{dppf}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en disolvente(s) apropiado(s) por ejemplo éteres como THF, dioxano y similares; hidrocarburos como tolueno; amidas tales como DMF, DMA y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido. La reacción de acoplamiento de derivados de halobenzamida de la Fórmula (2) con derivados borato de la Fórmula (5) se lleva a cabo siguiendo los métodos conocidos en el arte o como se describe en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos de la Fórmula (6). Estos compuestos de la Fórmula (6) pueden convertirse en los compuestos de Fórmula (I) siguiendo el procedimiento conocido en el arte.

Esquema 3



X' es halógeno;

Y' es NHR_{11} , o COOH , COOalquilo o COCl

Y'' es COOH , COOalquilo , COCl ; o NHR_{11} .

Otro enfoque alternativo se muestra en Esquema 3, en donde el compuesto de Fórmula (I) puede prepararse por la reacción del derivado de borato de la Fórmula (1) con los varios derivados haluro de la Fórmula (7), seguida por la reacción de acoplamiento de amida.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se preparan también por la reacción de los derivados de halo de la Fórmula (3) con derivados de estannano de la Fórmula (8), seguida por reacción de acoplamiento de amida como se muestra en Esquema 3. La misma transformación puede llevarse igualmente a cabo por otros métodos de acoplamiento apropiados, conocidos en el arte. La reacción de acoplamiento de los derivados de haluro de la Fórmula (7) con derivados de borato de la Fórmula (1), o derivados de halo de la Fórmula (3) con derivados de estannano de la Fórmula (8) se lleva a cabo según los métodos conocidos en el arte o como se describe en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos de la Fórmula (9). Estos compuestos de la Fórmula (9) se transforman en el compuesto de Fórmula (I) usando las técnicas conocidas en el arte.

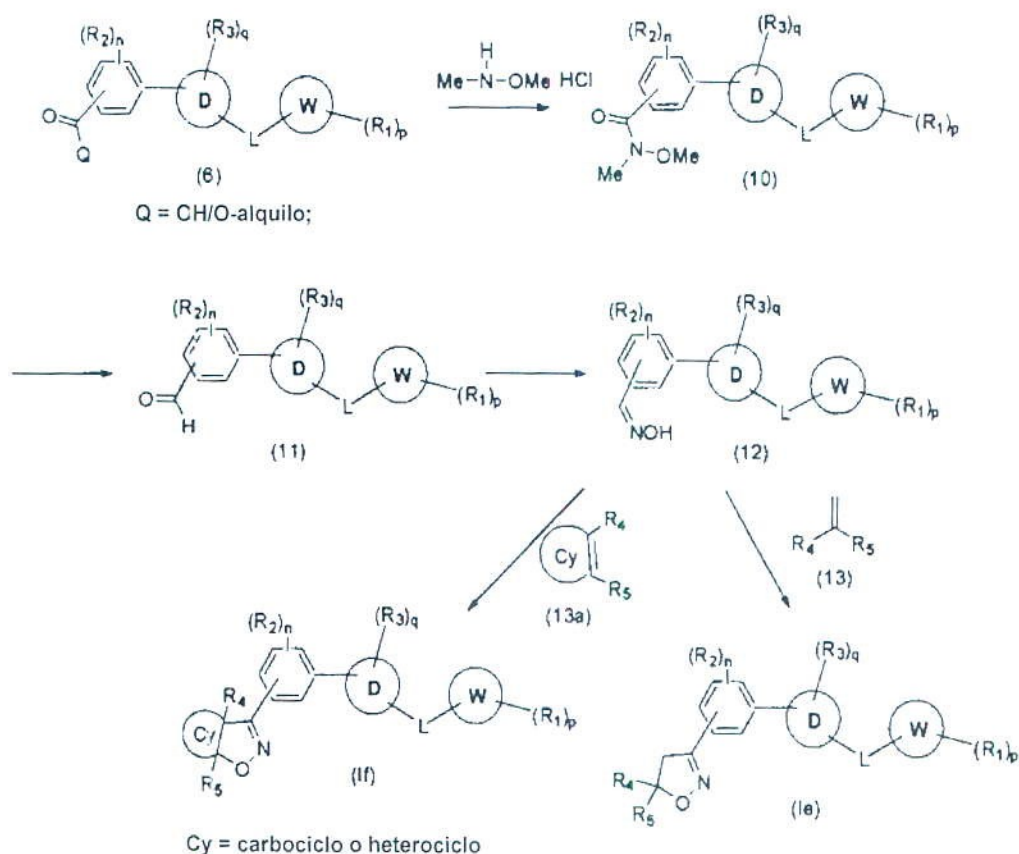
Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (9) se transforman en los compuestos de la presente invención acoplándolos con el otro intermedio (9a) por reacción de acoplamiento de amida, es decir, formación de un enlace amida. Tal reacción de acoplamiento de amida se lleva a cabo condensando un grupo amino o un grupo amino protegido con un grupo carboxilato como ácido carboxílico o un ácido carboxílico activado o un éster presente en cualquiera del intermedio (9) o (9a). Tales grupos se representan por Y' y Y en el intermedio (9) y (9a). La condensación de un grupo amino o un grupo amino protegido con un grupo carboxilato – como ácido carboxílico o un ácido carboxílico activado o un éster – presente como un grupo Y' o Y se lleva a cabo usando técnicas conocidas en el arte. Sin embargo, en unos cuantos aspectos preferidos de la presente invención, tales reacciones de acoplamiento de amida se realizan en cualquiera de los siguientes modos – cuando Y' es un grupo amino o un grupo amino protegido y Y es un grupo carboxilato como un ácido carboxílico o un ácido carboxílico activado o un grupo éster - o cuando Y' es un grupo carboxilato como ácido carboxílico o un ácido carboxílico activado o un grupo éster y Y un grupo amino o un grupo amino protegido:

- (a) condensación de grupos Y' y Y en la presencia de un reactivo activador apropiado usado en síntesis de enlazamiento de péptidos, v.g., hidroxibenzotriazol, 2-hidroxipiridina, acetoneoxima y un reactivo de acoplamiento como carbodiimidas tales como EDC, DCC o mezcla(s) de los anteriores; o

- (b) halogenación de los derivados de ácido en Y' o Y'' de los compuestos de Fórmula (9) o (9a) con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares, seguida por condensación con el grupo amino o amino protegido en Y'' o Y', respectivamente; o
- (c) formación de anhídrido mixto de los derivados de ácido en Y' o Y'' de los compuestos de la Fórmula (9) o (9a) con isobutilcloroformiato, etilcloroformiato y similares o mezcla(s) de los anteriores, seguida por condensación con el grupo amino o amino protegido en Y'' o Y' de los compuestos de Fórmula (9a) o (9), respectivamente; o
- (d) reacción en Y' o Y'' de los compuestos de Fórmula (9) o (9a) con los correspondientes derivados de amina en Y' o Y'' de los compuestos de Fórmula (9a) o (9) respectivamente, en presencia de trimetil aluminio; o
- (e) acoplamiento de amida de los derivados de amida en Y' o Y'' de los compuestos de Fórmula (9) o (9a), con los correspondientes derivados de cloruro de ácido en Y'' o Y' de los compuestos de Fórmula (9a) o (9), respectivamente.

Tales reacciones se llevan a cabo en uno o más disolventes conocidos en el arte por ejemplo, disolventes clorados; DCM, cloroformo y similares; éteres tales como éter dietílico, THF y similares; amidas tales como DMF, DMA y similares; o una mezcla de los anteriores; en la presencia de una base apropiada como trietilamina, *N*-etil-diisopropilamina; 4-dialquilaminopiridinas como 4-dimetilaminopiridina, piridina o mezcla(s) de las anteriores.

Esquema 4



En otra modalidad, los compuestos de la presente invención, en donde el anillo E es dihidroisoxazol, pueden prepararse como se describe en el Esquema sintético 4. Los compuestos de Fórmula (6), en donde Q = Oalquilo/OH, se convierten entonces en la amida de Weinreb de Fórmula (10) por la reacción con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo activador como hidroxibenzotriazol, 2-hidroxipiridina, acetoneoxima o mezcla(s) de los anteriores; y un reactivo de acoplamiento como carbodiimidas tales como EDC, DCC o mezcla(s) de los anteriores.

Tales reacciones se llevan a cabo en uno o más disolventes conocidos en el arte por ejemplo, disolventes clorados; DCM, cloroformo y similares; éteres tales como éter dietílico, THF y similares; amidas tales como DMF, DMA y similares; o una mezcla de los anteriores; y en la presencia de una base apropiada como trietilamina, *N*-etildiisopropilamina; 4-dialquilaminopiridinas como 4-dimetilaminopiridina o una mezcla de los anteriores.

Los compuestos de Fórmula (10) se reducen a los correspondientes aldehídos de la Fórmula (11) con un agente reductor conocido en el arte. Aunque no limitados, tales agentes reductores incluyen hidruros de alquilo- y alcoxi-metal como hidruro

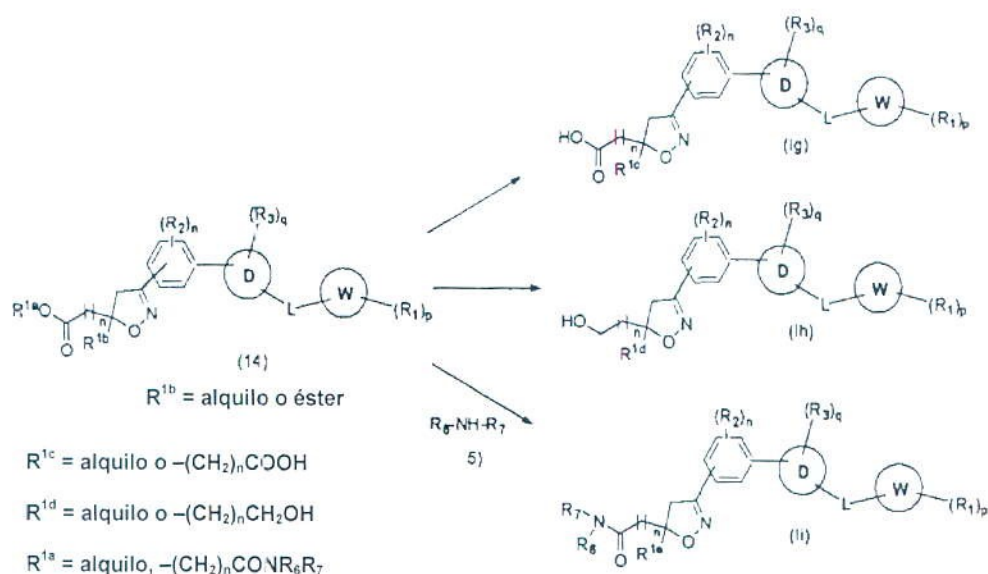
de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico, hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio o mezcla(s) de los anteriores.

Tal reducción de los compuestos de Fórmula (10) se lleva a cabo en uno o más disolventes como éteres tales como éter dietílico, THF y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; amidas tales como DMF, DMA y similares; disolventes corados tales como DCM, cloroformo y similares; o mezcla(s) de los anteriores.

Los compuestos de Fórmula (11) se convierten en las correspondientes oximas de la Fórmula (12) por los procesos conocidos en el arte. Preferiblemente, compuestos de la Fórmula (11) se tratan con clorhidrato de hidroxilamina en la presencia de bases. Cualquier base conocida en el arte puede usarse para la citada reacción, por ejemplo, acetatos de metal alcalino tales como acetato de sodio; hidróxidos de metal alcalino como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o mezcla(s) de los anteriores. Tal reacción puede efectuarse en uno o más disolventes utilizados generalmente en el arte como alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol o mezcla(s) de los anteriores bajo las condiciones usadas generalmente en el arte.

La reacción de las oximas de Fórmula (12) con alquenos sustituidos de Fórmula (13) o alqueno cíclico (13a) para proporcionar compuestos de Fórmula (Ie) o (If) respectivamente. Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con los procesos conocidos en el arte en presencia de uno o más reactivos halogenantes o agentes oxidantes. Aunque no limitados, se utilizan reactivos halogenantes como N-halosuccinimida, tales como N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida e hipoclorito de sodio. Se utilizan agentes oxidantes tales como Magtrieve, como se conoce en el arte. Tales reacciones se efectúan en uno o más disolventes como nitrilos tales como acetonitrilo; acetonas tales como acetona; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y similares; éteres tales como éter dietílico, THF y similares; amidas: DMF, DMA y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido; hidrocarburos tales como hexano, tolueno y similares; hidrocarburos halogenados tales como DCM, cloroformo y similares o mezcla(s) de los anteriores.

Esquema 5



Compuestos de Fórmula (Ig) pueden prepararse siguiendo el procedimiento como se describe en Esquema 5. Los derivados de éster de la Fórmula (14) se convierten en los compuestos de la Fórmula (Ig) mediante los procesos de hidrólisis conocidos en el arte. Por consiguiente, la hidrólisis puede llevarse a cabo en la presencia de ácidos tales como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y similares; o mezclas de los anteriores o bases tales como hidróxidos de metal alcalino como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares; o hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario y similares; o mezclas de los anteriores. Tales reacciones de hidrólisis pueden llevarse a cabo en un disolvente apropiado como éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares; disolventes próticos como agua, metanol, etanol, propanol, isobutanol; o mezclas de los anteriores.

Por consiguiente, compuestos de Fórmula (Ih) pueden prepararse siguiendo el procedimiento como se describe en Esquema 5. Derivados de éster de la Fórmula (14) se convierten en los compuestos de la Fórmula (Ih) por procesos de reducción conocidos en el arte usando un agente reductor apropiado tal como hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de sodio y en un disolvente apropiado como éteres tal como éter dietílico, THF, y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares; amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida y similares; sulfóxidos como dimetilsulfóxido; hidrocarburos tales como hexano, tolueno y similares; disolventes clorados como DCM o mezcla(s) de los anteriores.

Por consiguiente, compuestos de Fórmula (li) pueden prepararse siguiendo el procedimiento como se describe en Esquema 5. Compuestos de la Fórmula (14) se tratan con un compuesto de la Fórmula (15) en donde R_4 y R_5 son como se define más arriba en el texto, en un disolvente apropiado como alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos tales como benceno, tolueno y similares; o mezcla(s) de los anteriores.

La presente invención se ilustra además por los siguientes intermedios y ejemplos con el procedimiento detallado para prepararlos, los cuales no tienen que interpretarse en modo alguno como imponiendo limitaciones al ámbito de esta divulgación, sino previstos más bien para ser ilustrativos únicamente.

Intermedios

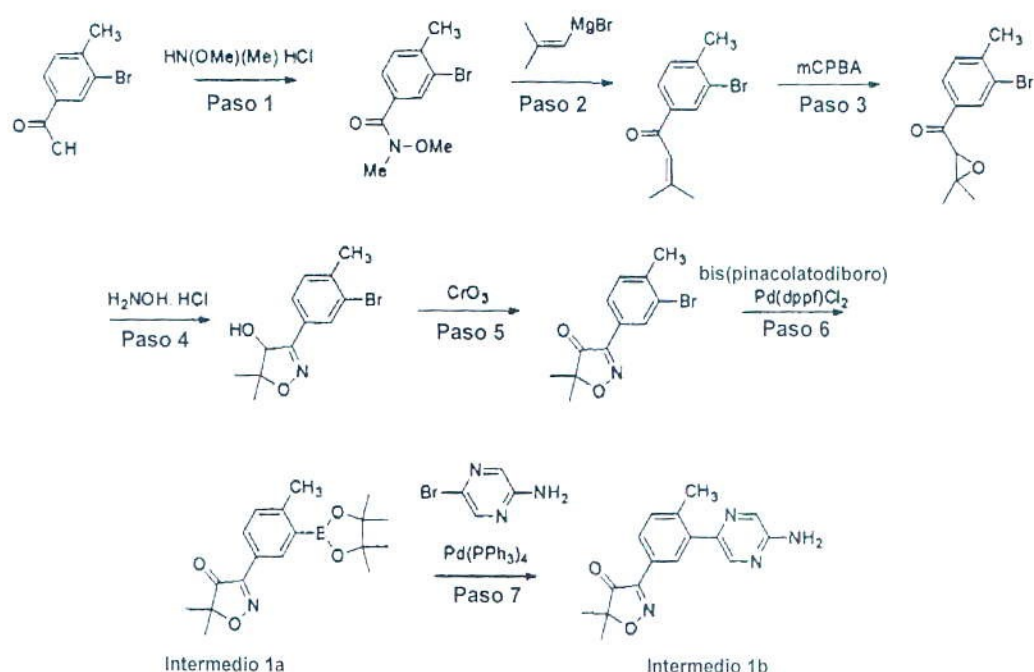
Todos los intermedios usados para la preparación de los compuestos de la presente invención se prepararon por métodos divulgados en la literatura o por métodos conocidos en el arte de la química orgánica. Procedimientos experimentales detallados para la síntesis de los correspondientes intermedios se dan a continuación:

Intermedio 1a & 1b

5,5-Dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-4(5H)-ona
(1a)

y

(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-5,5-dimetilisoxazol-4-(5H)-ona (1b)



Paso 1: 3-Bromo-4-metil-[N-(metoxi)-N'-(metil)]benzamida: A una solución de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (10 g, 46,5 mmol) en DCM, se agregaron sucesivamente clorhidrato de N-metil-N'-metoxiamina (4,5 g, 46,5 mmol, 1,0 eq), EDC HCl (9,80 g, 51,1 mmol, 1,1 eq), HOBT (6,91 g, 51,15 mmol, 1,1 eq) y trietilamina (13 mL, 93 mmol, 2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6,80 g de la 3-bromo-4-metil-[N-(metoxi)-N'-(metil)]benzamida deseada. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 258,260 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79,81}$].

Paso 2: 1-(3-Bromo-4-metilfenil)-3-metilbut-2-en-1-ona: A una solución agitada y enfriada (a -20°C) de 3-bromo-4-metil-[N-(metoxi)-N'-(metil)]benzamida (600 mg, 2,32 mmol, 1,0 eq) en THF (5 mL) se agregó una solución de bromuro de isopropenilmagnesio en THF (0,5 M, 5,6 mL, 2,79 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 15-20 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C antes de extinguirse con solución de cloruro de amonio saturado (3 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se

secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 0,58 g del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 253, 255 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 3: (3-Bromo-4-metilfenil)(3,3-dimetiloxiran-2-il)metanona: A una solución enfriada (a 0°C) de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-3-metilbut-2-en-1-ona (1,50 g, 5,92 mmol, 1,0 eq) en DCM (100 mL), se agregó en porciones ácido *m*-cloroperbenzoico (77%, 4,30 g, 17,78 mmol, 3,0 eq) y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente se agregó agua a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3x50 mL), seguida por salmuera (50 mL) y luego se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 5% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 1,60 g del producto deseado, como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 1,5, 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 4: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-4-ol: Una mezcla de (3-bromo-4-metilfenil)(3,3-dimetiloxiran-2-il)metanona (500 mg, 1,85 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de hidroxilamina (500 mg, 7,19 mmol, 3,9 eq) en una mezcla volumétrica 5:3 de metanol y piridina se calentó a reflujo suave durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo se tomó en agua (10 mL), se acidificó con ácido acético glacial y se agitó durante 10 minutos. Se agregó acetato de etilo (50 mL) a la mezcla anterior y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó bajo vacío para proporcionar 320 mg del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 284, 286 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 5: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5*H*)-ona: A una solución de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-4-ol (1,80 g, 6,42 mmol) en ácido acético glacial (70 mL), se agregaron sucesivamente trióxido de cromo (640 mg, 6,42 mmol, 1,0 eq), agua (4 mL) y ácido sulfúrico concentrado (0,8 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL) se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 2% acetato de etilo en hexano) para proporcionar los 800 mg del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 282, 284 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

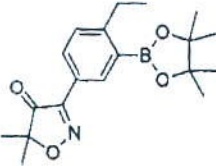
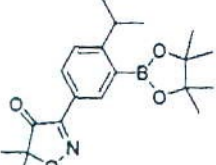
Paso 6. 5,5-Dimetil-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-4(5*H*)-ona:

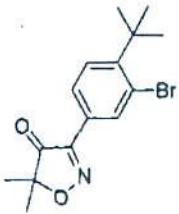
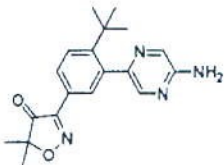
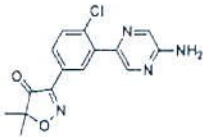
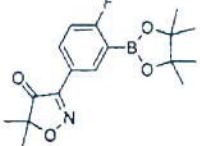
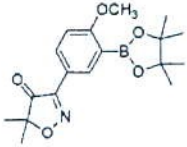
Procedimiento general para la formación de pinacolatodiborolano: A una solución de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5*H*)-ona (180 mg, 0,64 mmol, 1,0 eq) en dioxano (10 mL), se agregaron sucesivamente bis(pinacolato)diboro (243 mg, 0,95 mmol, 1,5 eq), acetato de potasio (187 mg, 1,91 mmol, 3 eq) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (26 mg, 0,031 mmol, 0,05 eq). La solución resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y la mezcla de reacción se calentó entonces a 100°C de un día para otro bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 6% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 140 mg del intermedio **1a** como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,33 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 330 $(\text{MH})^+$.

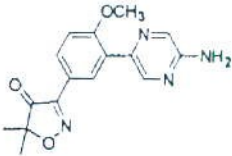
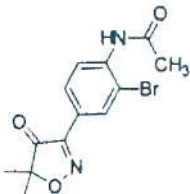
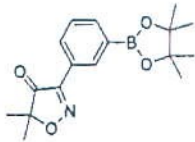
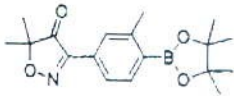
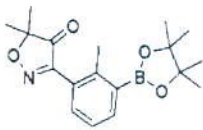
Paso 7: 3-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5*H*)-ona: A una solución de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-4(5*H*)-ona (5,4 g 16,4 mmol, 1,0 eq) y 2-amino-5-bromopirazina (2,8 g, 16,4 mmol, 1,0 eq) en THF:H₂O (4:1, 100 mL) se agregó bicarbonato de

sodio (4,5 g, 54,1 mmol, 3,3 eq) seguido por $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,95 g, 0,82 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en hexano) para proporcionar 1,5 g del intermedio Ib como un sólido blanco. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 8,01 (dd, $J = 7,5, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 4,73 (s, 2H, D_2O intercambiable), 2,41 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 297 (MH) $^+$.

Los siguientes intermedios 2 a 12b se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en intermedio Ia o intermedio Ib:

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR/ESI-MS}$ (MH) $^+$
Intermedio 2: 3-(4-Etil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,0, 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,94 (q, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 12H), 1,20 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H); ESI-MS (m/z) 344 (MH) $^+$.
Intermedio 3: 3-(4-Isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,5, 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 12H), 1,23 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 6H); ESI-MS (m/z) 358 (MH) $^+$.

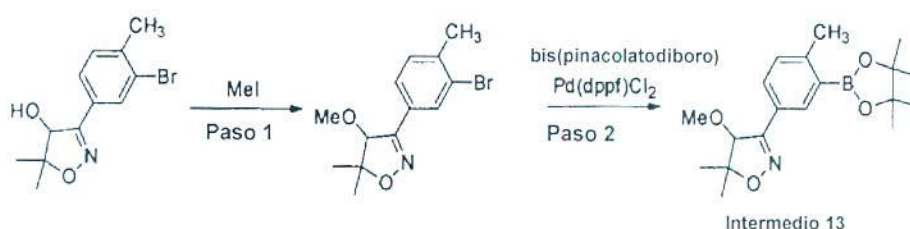
Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS (MH) ⁺
Intermedio 4a: 3-(3-Bromo-4-(<i>terc</i> -butil) fenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 324, 326 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
Ejemplo 4b: 3-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-(<i>terc</i> -butil)fenil)-5,5-dimetil isoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H, D ₂ O intercambiable), 1,44 (s, 6H), 1,24 (s, 9H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 339 (MH) ⁺ .
Intermedio 5: 3-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-clorofenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona		ESI- MS (<i>m/z</i>) 317, 319 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].
Intermedio 6: 3-(4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetra metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5,5-dimetil isoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,49 (dd, <i>J</i> = 5,5, 2,5 Hz, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,13 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,37 (s, 12H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 334 (MH) ⁺ .
Intermedio 7a: 3-(4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,36 (s, 12H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 346 (MH) ⁺ .

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS (MH) ⁺
Intermedio 7b: 3-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-metoxifenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,07 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H, D ₂ O intercambiable), 3,93 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 313 (MH) ⁺ .
Intermedio 8: N-(4-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) acetamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,52 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 2,27 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 325, 327 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
Intermedio 9: 5,5-Dimetil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) isoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,15 (td, J= 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (td, J= 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 316 (MH) ⁺ .
Intermedio 10: 5,5-Dimetil-3-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) isoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,87-7,79 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 330 (MH) ⁺ .
Intermedio 11: 5,5-Dimetil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) isoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 330 (MH) ⁺ .

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS (MH) ⁺
Intermedio 12a: 3-(3-Bromo-2-metoxifenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,68 (dd, J= 8,0,1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J= 8,0Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 298, 300 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
Intermedio 12b: 3-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-2-metoxifenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 313 (MH) ⁺ .

Intermedio 13

4-Metoxi-5,5-dimetil-3 -(4-metil-3 -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol



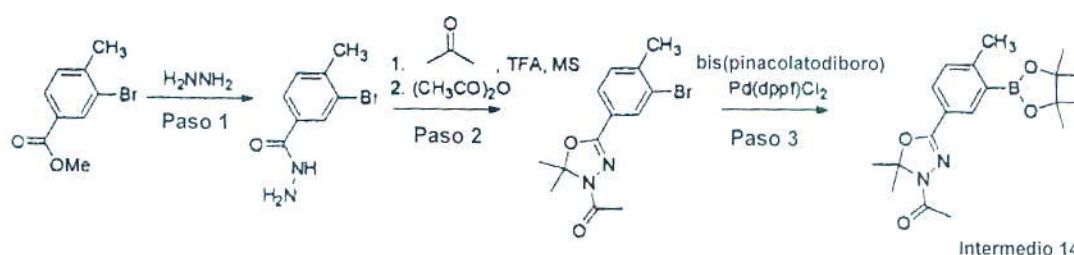
Paso 1: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-4-metoxi-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol: A una solución enfriada a 0 °C de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-4-ol (240 mg, 0,84 mmol, 1,0 eq, preparado anteriormente en paso 4 de intermedio 1) en DMF (3 mL) se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite, 43 mg, 1,09 mmol, 1,3 eq) en una porción. Luego de agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, se agregó yoduro de metilo (70 µL, 1,09 mmol, 1,09 eq) a la mezcla anterior y después se continuó agitando a temperatura

ambiente durante 1 hora. Se agregó agua (5 mL) a la mezcla de reacción, seguida por acetato de etilo (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 mL), salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 200 mg del producto del título como un aceite con consistencia de jarabe. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 298, 300 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$.

Paso 2: 4-Metoxi-5,5-dimetil-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para el paso 6 del intermedio 1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,31 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 346 $(\text{MH})^+$.

Intermedio 14

1-(2,2-Dimetil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)etanona



Paso 1: 3-Bromo-4-metilberzohidrazida: Una mezcla de metil-3-bromo-4-metilbenzoato (5,0 g, 21,8 mmol, 1,0 eq) e hidrato de hidracina (5 mL, 99 mmol, 4,5 eq) en metanol (50 mL) se calentó a 80°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (2x50 mL), salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 2,5 g (50%) del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (s, 1H, D_2O intercambiable),

8,02 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,35 (s, 2H, D_2O intercambiable), 2,38 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 229, 231 $[(MH)^+, Br^{79, 81}]$.

Paso 2: 1-(5-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)etanona: A una mezcla de 3-bromo-4-metilbenzohidrazida (2,0 g, 8,72 mmol, 1,0 eq) y acetona (10 mL, 172 mmol, 21 eq) en hexano (10 mL) se agregaron mallas moleculares (500 mg), seguidas por ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla resultante se hizo refluir durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se tomó en acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (50 mL), solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL), salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar los 2,10 g de la 3-bromo-4-metil- N' -(propan-2-iliden)benzohidrazida. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,51 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,02 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 $[(MH)^+, Br^{79, 81}]$.

Una mezcla de 3-bromo-4-metil- N' -(propan-2-iliden)benzohidrazida (2,0 g, 7,46 mmol), como se obtuvo anteriormente, y anhídrido acético (30 mL) se hizo refluir durante una hora. Se retiró el exceso de anhídrido acético bajo vacío luego de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el residuo crudo obtenido se trituró con hexano para retirar trazas de anhídrido acético presente en la mezcla de reacción. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, tamaño de malla 100-200, 13% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 800 mg del producto deseado como un aceite. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 311, 313 $[(MH)^+, Br^{79, 81}]$.

Paso 3: 1-(2,2-Dimetil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)etanona: 1-(5-(3-Bromo-4-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)etanona (400 mg, 1,28 mmol, 1,0 eq) se hizo reaccionar con bis(pinacolato)diboro (480 mg, 1,92 mmol, 1,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (52 mg, 0,064 mmol, 0,05 eq) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en el paso 6 de intermedio 1 para proporcionar 120 mg del intermedio 2 como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (d,

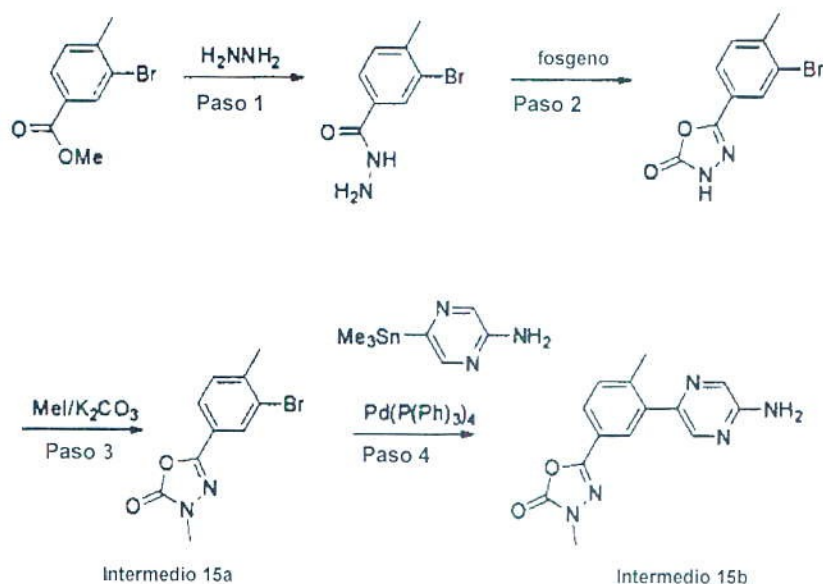
$J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 359 (MH)⁺.

Intermedio 15a & 15b

5-(3-Bromo-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (15a)

y

5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (15b)



Paso 1: 3-Bromo-4-metilbenzohidrazida: Una mezcla de metil-3-bromo-4-metilbenzoato (5,0 g, 21,8 mmol, 1,0 eq) e hidrato de hidrazina (5 mL, 99 mmol, 4,5 eq) en metanol (50 mL) se calentó a 80°C de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (2x50 mL), salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 2,5 g (50%) del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,83 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,01 (d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,0, 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 4,50 (s, 2H, D_2O intercambiable), 2,37 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 229,231 [$(MH)^+$, $\text{Br}^{79,81}$].

Paso 2: 5-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona: A una solución agitada y enfriada (0 °C) de 3-bromo-4-metilbenzohidrazida (3,0 g, 13,1 mmol, 1,0 eq) y diisopropiletilamina (4,6 mL, 26,8 mmol, 2,0 eq) en DCM (20 mL) se agregó una solución de trifosgeno (1,55 g, 5,2 mmol, 0,4 eq) en DCM (10 mL) durante un

período de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), bicarbonato de sodio acuoso (10%, 50 mL), salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío para proporcionar 3,0 g del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,66 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 255, 257 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

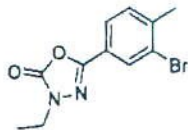
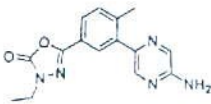
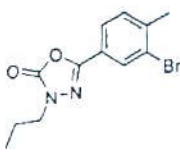
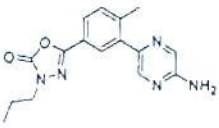
Paso 3: 5-(3-Bromo-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona: Una mezcla de 5-(3-bromo-4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (400 mg, 1,57 mmol, 1,0 eq), yoduro de metilo (0,2 mL, 3,15 mmol, 2,0 eq) y carbonato de potasio (210 mg, 3,15 mmol, 2,0 eq) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó agua (50 mL) a la mezcla de reacción, seguida por acetato de etilo (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x25 mL), salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 400 mg del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$

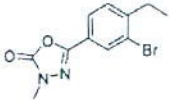
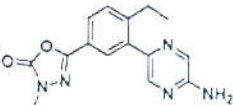
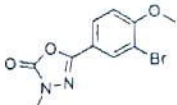
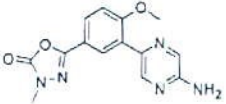
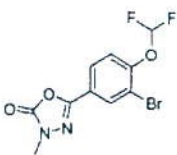
Paso 4: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona: A una solución de 5-(3-bromo-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (500 mg, 1,76 mmol) y 5-(trimetil estannil)-pirazin-2-amina (683 mg, 2,65 mmol, preparada a partir de 2-amino-5-bromopirazina siguiendo el procedimiento descrito en *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 4132) en THF (10 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0,088 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo-hexano como eluyente para proporcionar 250 mg del intermedio 15b como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (s,

2H, D₂O intercambiable), 3,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 284 (MH)⁺.

Los siguientes intermedios se prepararon siguiendo el procedimiento anterior a partir de los correspondientes materiales de partida.

Los siguientes intermedios 16a a 24b se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en intermedio 15a o intermedio 15b:

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS(MH) ⁺
Intermedio 16a: 5-(3-Bromo-4-metil fenil)-3-etil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,76 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,29 (t, J= 7,0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 283, 285 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
Intermedio 16b: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3 -etil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H, D ₂ O intercambiable), 3,76 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,29 (t, J= 7,0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 298 (MH) ⁺ .
Intermedio 17a: 5-(3-Bromo-4-metilfenil)-3 -propil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,91 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,69 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,75-1,70 (m, 2H), 0,90 (t, J= 7,0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 296, 298 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
Intermedio 17b: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-propil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,74 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 0,98 (t, J= 7,0 Hz, 3H); ESI-MS

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR /ESI-MS(MH) $^+$
		(m/z) 312 (MH) $^+$.
Intermedio 18a: 5-(3-Bromo-4-etilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,75 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 283 285 [(MH) $^+$, Br 79,81].
Intermedio 18b: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-etilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H, D $_2$ O intercambiable), 3,40 (s, 3H), 2,75 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 298 (MH) $^+$.
Intermedio 19a: 5-(3-Bromo-4-metoxifenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 285, 287 [(MH) $^+$, Br 79,81].
Intermedio 19b: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-metoxifenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H, D $_2$ O intercambiable), 3,94 (s, 3H), 3,39 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 300 (MH) $^+$.
Intermedio 20a: 5-(3-Bromo-4-(difluorometoxi) fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 321, 323 [(MH) $^+$, Br 79,81].

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{H NMR}$ /ESI-MS(MH) $^+$
Intermedio 20b: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-(difluorometoxi)fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H, D ₂ O intercambiable), 3,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 336 (MH) $^+$.
Intermedio 21a: 5-(3-Bromo-4-clorofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 289, 291 [(MH) $^+$, Cl ^{35,37}].
Intermedio 21b: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-clorofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		ESI-MS (m/z) 304, 306 [(MH) $^+$, Cl ^{35,37}].
Intermedio 22a: 5-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (cd, J = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 273, 275 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}].
Intermedio 22b: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 11,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H, D ₂ O intercambiable), 3,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 288 (MH) $^+$.
Intermedio 23a: 5-(3-Bromo-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}].

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{H NMR}$ /ESI-MS(MH) $^+$
Intermedio 23b: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		ESI-MS (m/z) 284 (MH) $^+$.
Intermedio 24a: 5-(3-Bromo-2-etilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CdCl_2) δ 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,16 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
Intermedio 24b: 5-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-2-etilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		ESI-MS (m/z) 298 (MH) $^+$.

Intermedio 25

5,5-Dimetil-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol



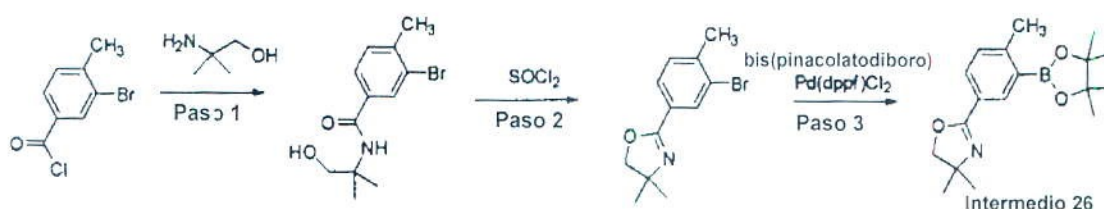
Paso 1: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol: A una mezcla de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-3-metilbut-2-en-1-ona, (preparada anteriormente en paso 2 de intermedio 1; 1,0 g, 3,95 mmol, 1,0 eq), y clorhidrato de hidroxilamina (330 mg, 4,74 mmol, 1,2 eq) en etanol (10 mL) a 0°C, se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio (1N, 4 mL) hasta que el pH de la reacción se hizo básico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), seguido por agua (20 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 5% EtOAc en hexano) para proporcionar 250 mg del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 268, 270 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 2: 5,5-Dimetil-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (250 mg, 0,93 mmol, 1,0 eq) se hizo reaccionar con bis(pinacolato)diboro siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en paso 6 de intermedio 1 para proporcionar 200 mg del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,36 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 316 $(\text{MH})^+$.

Intermedio 26

4,4-Dimetil-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidrooxazol



Paso 1: 3-Bromo-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-metilbenzamida: A una solución agitada y enfriada a 0°C de cloruro de 3-bromo-4-metilbenzoilo (preparado del ácido carboxílico correspondiente; 1,40 g, 6,04 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 mL), se agregó una solución de 2-amino-2-metilpropanol (1,44 mL, 15,11 mmol, 2,5 eq) en DCM (10 mL) gota a gota durante 15 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (20 mL), seguida por salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 1,7 g del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 6,0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 3,49 (d, J =

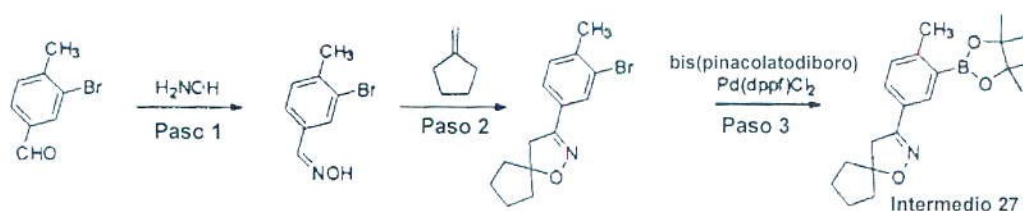
6,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 286, 288 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

Paso 2: 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol: 3-Bromo-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-metilbenzamida (1,7 g, 6,04 mmol, 1,0 eq) se trató con cloruro de tionilo (0,9 mL, 12,08 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción pura se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico (50 mL) y el sólido precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico (20 mL). El sólido recolectado se disolvió en solución de hidróxido de sodio (1N, 15 mL) y se extrajo con éter dietílico (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20mL), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 1,0 g del producto del título deseado como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J= 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 268, 270 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

Paso 3: 2-(3-Bromo-4-metilfenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol (600 mg, 2,23 mmol, 1,0 eq) se hizo reaccionar con bis(pinacolato)diboro (850 mg, 3,35 mmol, 1,5 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (90 mg, 0,11 mmol, 0,05 eq) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en paso 6 de intermedio 1 para proporcionar 700 mg del producto deseado como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J= 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,33 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 316 (MH)⁺.

Intermedio 27

3-(4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxazorolan-2-il)fenil)-1-oxa-2-azaspiro [4,4]non-2-eno:



Paso 1: Oxima de 3-bromo-4-metilbenzaldehído: A una suspensión agitada de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (1,0 g, 5 mmol, 1,0 eq) en metanol (50 mL) se agregó una solución de clorhidrato de hidroxilamina (434 mg, 6,3 mmol, 1,2 eq) en agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0 °C y entonces

se trató con una solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 2 mL). Luego de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó bajo vacío para proporcionar 0,85 g del producto del título como un sólido blanco. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H, D_2O intercambiable) 7,76 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,44 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 214, 216 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 2: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno: A una solución de oxima de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (0,85 g, 4 mmol, 1,0 eq) en THF (50 mL) se agregó piridina (0,2 mL, 2,4 mmol, 0,6 eq), seguida por N-clorosuccinimida (530 mg, 4 mmol, 1,0 eq) y la mezcla resultante se hizo refluir durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de la adición de una solución de metilenciclopentano (0,42 mL, 4 mmol, 1,0 eq) en THF (5 mL), seguido por trietil amina (0,94 mL, 7 mmol, 1,7 eq). La solución resultante se hizo refluir durante 1 hora. El disolvente se evaporó bajo vacío y el desarrollo usual proporcionó 690 mg del producto del título como un sólido blanco. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 294, 296 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

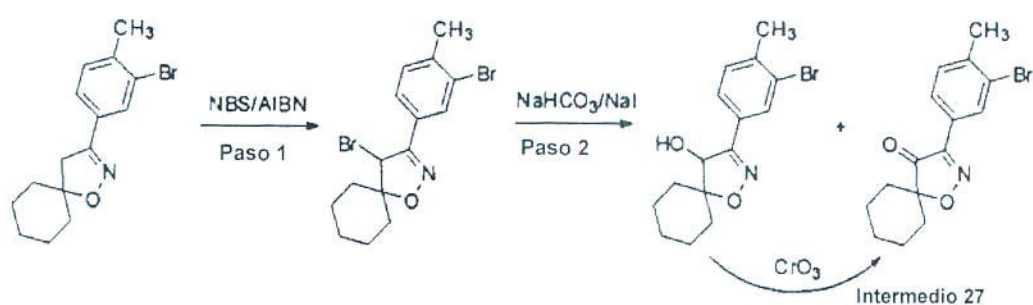
Paso 3: 3-(4-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxazorolan-2-il)fenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,4]non-2-eno (690 mg, 2 mmol, 1,0 eq) se hizo reaccionar con bis(pinacolatodiboro) (720 mg, 3 mmol, 1,2 eq) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (96 mg, 0,11 mmol, 0,05 eq) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en paso 6 de intermedio 1 para proporcionar 640 mg del producto deseado como un sólido blanco. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,0, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 342 $(\text{MH})^+$.

Los siguientes intermedios 28 a 29 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en intermedio 27:

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{H NMR/ESI-MS}(\text{MH})^+$
Intermedio 28: Metil 5-metil-3-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,88 (s', 3H), 3,26 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,79 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 312, 314 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 29: ($\pm$)-Etil 3-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,75 (d, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 340, 342 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$.

Intermedio 30

3-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-4-ona



Paso 1: 4-Bromo-3-(3-bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-eno: A una solución de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-eno (2,0 g, 6,49 mmol, 1,0 eq) (preparado siguiendo el procedimiento descrito para paso 2 del intermedio 27 mediante la reacción de oxima de 3-metil-4-metilbenzaldehído con metilenciclohexano) en cloroformo (20 mL) se agregó NBS (1,15 g, 6,49 mmol, 1,0 eq) seguido por una cantidad catalítica de AIBN (21 mg, 0,13 mmol, 0,02 eq). La

mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La reacción se diluyó con cloroformo (50 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) para proporcionar 600 mg del producto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 386, 388, 390 $[(\text{MH})^+\text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 2: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-4-ona: A una solución de 4-bromo-3-(3-bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-eno (500 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq) en DMSO (8 mL) se agregó bicarbonato de sodio (218 mg, 2,59 mmol, 2,0 eq) seguido por yoduro de sodio (289 mg, 1,93 mmol, 1,5 eq). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (15 mL) a la anterior mezcla de reacción, seguida por acetato de etilo (15 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 mL), salmuera (15 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó bajo vacío.

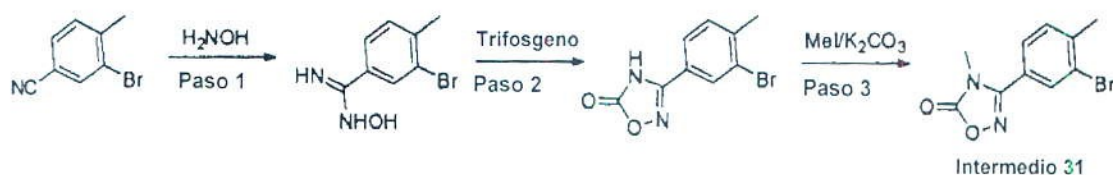
El producto crudo se purificó con cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) para proporcionar 170 mg del producto del título junto con 100 mg del 3-(3-bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-4-ol. El 3-(3-bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-4-ol se convirtió nuevamente en el producto del título mediante la oxidación con trióxido de cromo, siguiendo el procedimiento descrito para paso 5 del intermedio 1.

3-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-4-ol: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,87-1,33 (m, 8H), 0,89-0,83 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 324, 326 $[(\text{MH})^+\text{Br}^{79, 81}]$.

3-(3-Bromo-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-4-ona: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,87-1,42 (m, 10H); ESI-MS (m/z) 322, 324 $[(\text{MH})^+\text{Br}^{79, 81}]$.

Intermedio 31

3-(3-Bromo-4-metilfenil)-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Paso 1: 3-Bromo-N-hidroxi-4-metilbenzimidamida: A una solución agitada de 3-bromo-4-metilbenzonitrilo (2,0 g, 10,2 mmol, 1,0 eq) en etanol (20 mL) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (1,77 g, 25,5 mmol, 2,5 eq), seguido por una solución de carbonato de sodio (2,70 g, 25,5 mmol, 2,5 eq) en agua (2 mL). La mezcla resultante se hizo refluir durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se tomó en DCM (100 mL) y se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó por rotación para proporcionar 1,5 g del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,70 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 229,231 [$(\text{MH})^+\text{Br}^{79,81}$].

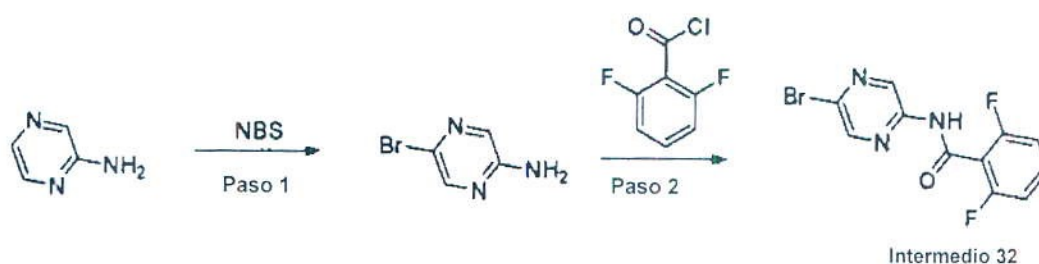
Paso 2: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona: A una solución enfriada a 0 °C de 3-bromo-N-hidroxi-4-metilbenzimidamida (500 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 mL) se agregó trifosgeno (250 mg, 0,87 mmol, 0,4 eq), seguido por diisopropiletilamina (0,76 mL, 4,46 mmol, 2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se volvió a enfriar a temperatura ambiente y se extinguió con agua (5 mL), seguida por dilución con DCM. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó bajo vacío para proporcionar 250 mg del producto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,10 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 255, 257 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79,81}$].

Paso 3: 3-(3-Bromo-4-metilfenil)-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona: A una solución agitada de 3-(3-bromo-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (1,5 g,

5,92 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 mL) se agregó yoduro de metilo (0,73 mL, 11,85 mmol, 2,0 eq) y carbonato de potasio (1,6 g, 11,85 mmol, 2,0 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla de reacción, seguida por acetato de etilo (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x20 mL), salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó por rotación y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 10% acetato de etilo en un sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 1,35 g del producto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Intermedio 32

N-(5-Bromopirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida

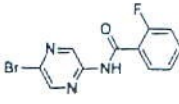
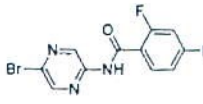
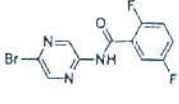


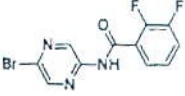
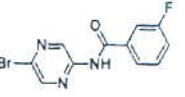
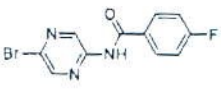
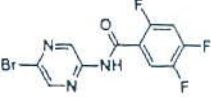
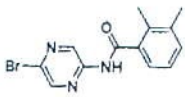
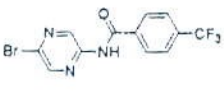
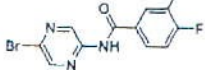
Paso 1: 2-Amino-5-bromopirazina: A una solución agitada y enfriada a 0°C de 2-aminopirazina (10 g, 105 mmol, 1,0 eq) en DCM (1000 mL) se agregó *N*-bromosuccinimida (16,8 g, 94,6 mmol, 0,9 eq) en porciones y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró manteniendo al mismo tiempo el filtrado a 0°C y se agregó agua fría (500 mL) al filtrado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante re-cristalización usando DCM y hexano para proporcionar 12 g del producto deseado como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,72 (brs, 2H, D_2O intercambiable); ESI-MS (m/z) 174, 176 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79, 81}]$.

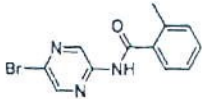
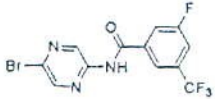
Paso 2: N-(5-Bromopirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida: A una solución agitada y

enfriada a 0°C de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (5,7 g, 36,2 mmol, 0,9 eq) en DCM (200 mL) se agregó gota a gota una solución de 2-amino-5-bromopirazina (7,0 g, 40,2 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 mL), seguida por piridina (3,1 g, 36,2 mmol, 0,9 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se diluyó con DCM (100 mL), y se lavó con ácido clorhídrico al 10% (100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 10% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 6,0 g del producto del título como un sólido amarillo. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,47 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,24 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,03 (t, J= 8,0 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 314, 316 [(MH)⁺ Br^{79,81}].

Los siguientes intermedios 33 a 44 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en intermedio 32:

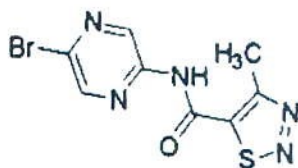
Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	¹ NMR/ESI-MS MH ⁺
Intermedio 33: N-(5-Bromopirazin-2-il)-2-fluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,51 (s, 1H), 9,08 (d, J=15 Hz, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,40 (s, 1H), 8,17 (dt, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,35 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 9,0, 12,5 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 296, 298 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}].
Intermedio 34: N-(5-Bromopirazin-2-il)-2,4-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,23 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,80 (q, J= 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 314, 316 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}].
Intermedio 35: N-(5-Bromopirazin-2-il)-2,5-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,23 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 314, 316 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}].

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS MH^+
Intermedio 36: <i>N</i> -(5-Bromopirazin-2-il)-2,3-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,57 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,24 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 314, 316 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 37: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-2-fluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 296, 298 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 38: <i>N</i> -(5-Bromopirazin-2-il)-4-fluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,24 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H); ESI-MS (m/z) 296, 298 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 39: <i>N</i> -(5-Bromopirazin-2-il)-2,4,5-trifluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,52 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,22 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 332, 334 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 40: <i>N</i> -(5-Bromopirazin-2-il)-2,3-dimetilbenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,14 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,19 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 306, 308 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 41: <i>N</i> -(5-Bromopirazin-2-il)-4-trifluorometilbenzamida		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,59 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,26 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,92 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H); ESI-MS (m/z) 346, 348 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 42: <i>N</i> -(5-Bromopirazin-2-il)-4-fluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,48 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 2H), 7,80 (d, $J =$

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{NMR/ESI-MS MH}^+$
fluoro-3-metilbenzamida		7,0 Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,14 (t, $J= 8,0$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 310, 312 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 43: <i>N</i> -(5-Bromopirazin-2-il)-2-metilbenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,26 (s, 1H), 7,54 (d, $J= 7,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 2,46 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 292, 294 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 44: <i>N</i> -(5-Bromopirazin-2-il)-3-fluoro-5-trifluorometilbenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,69 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,25 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J= 8,0$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 364, 366 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$.

Intermedio 45

N-(5-Bromopirazin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida



A una solución de 2-amino-5-bromopirazina (1,0 g, 5,74 mmol, 1,2 eq) y ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (690 mg, 4,79 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) a temperatura ambiente se agregaron secuencialmente EDC HCl (970 mg, 7,18 mmol, 1,5 eq), HOBT (1,37g, 7,18 mmol, 1,5 eq) y diisopropil etil amina (1,23 mL, 9,58 mmol, 2,0 eq). La solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. Se agregó agua (30 mL) a la mezcla de reacción seguida por acetato de etilo (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1N ácido clorhídrico (20 mL), solución de bicarbonato de sodio saturado (20 mL), salmuera (20 mL) se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo

vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice) para proporcionar 321 mg del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,91 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 300, 302 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Intermedio 46a y 46b

N-(4-bromofenil)-2,6-difluorobenzamida (46a)

y

2,6-Difluoro-N-(4-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (46b)

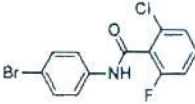
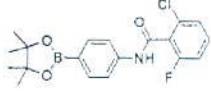
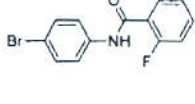
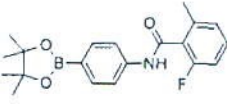


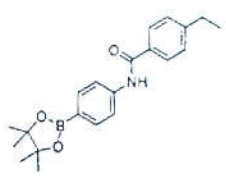
Paso 1: N-(4-Bromofenil)-2,6-difluorobenzamida: A una solución agitada y enfriada a 0°C de 4-bromoanilina (1,0 g, 5,8 mmol, 1,0 eq) y piridina (0,61 mL, 7 mmol, 1,2 eq) en DCM (20 mL) se agregó gota a gota una solución de cloruro de 2,6-difluorobenzoylo (0,8 mL, 6,4 mmol, 1,1 eq) en DCM (5 mL). Después de agitar la mezcla resultante a la misma temperatura durante 1 hora, el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 1,20 g del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (brs, 1H, D_2O intercambiable), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,02-6,95 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 312, 314 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 2: 2,6-Difluoro-N-(4-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida: N-(4-Bromofenil)-2,6-difluorobenzamida (5,0 g, 16,1 mmol, 1,0 eq) se hizo reaccionar con bis(pinacolato)diboro (4,88 g, 19,2 mmol, 1,2 eq), siguiendo el procedimiento descrito en paso 6 de intermedio 1 para proporcionar 4,20 g del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,92 (brs, 1H, D_2O intercambiable), 7,72-7,64 (m, 4H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 1,29 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 360 $(\text{MH})^+$.

Los siguientes intermedios 47a a 49 se prepararon siguiendo un procedimiento

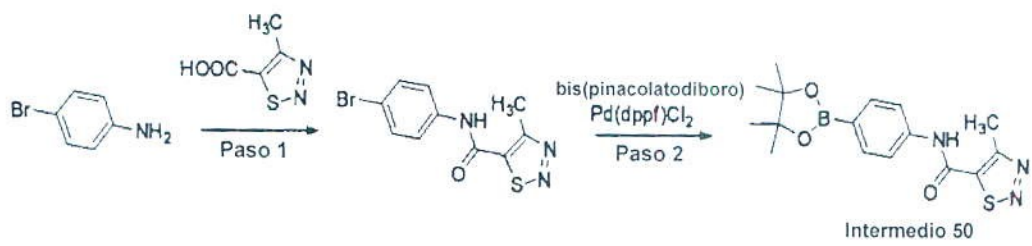
similar al descrito en intermedio 46a o intermedio 46b:

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS MH ⁺
Intermedio 47a: N-(4-Bromofenil)-2-cloro-6-fluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,95 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H) 7,59-7,53 (m, 3H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H); ESI- MS (m/z) 327, 329 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
Intermedio 47b: 2-Clcro-6-fluoro- <i>N</i> -(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 1,35 (s, 12H); ESI- MS (m/z) 376 (MH) ⁺ .
Intermedio 48a: N-(4-Bromofenil)-2-fluoro-6-metilbenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,63 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 307, 309 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
Intermedio 48b: 2-Fluoro-6-metil- <i>N</i> -(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,34 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 356 (MH) ⁺ .

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS MH ⁺
Intermedio 49: 4-Etil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida		ESI-MS (m/z) 352 (MH) ⁺ .

Intermedio 50

4-Metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida



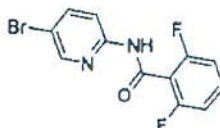
Paso 1 N-(4-Bromofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida: A una solución de 4-bromoanilina (820 mg, 4,79 mmol, 1,0 eq) y ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (690 mg, 4,79 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) a temperatura ambiente se agregaron secuencialmente EDCI HCl (970 mg, 7,18 mmol, 1,5 eq), HOBT (1,37g, 7,18 mmol, 1,5 eq) y diisopropiletil amina (1,23 mL, 9,58 mmol, 2,0 eq). La solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. Se agregó agua (30 mL) a la mezcla de reacción, seguida por acetato de etilo (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1N ácido clorhídrico (20 mL), solución de bicarbonato de sodio saturado (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice) para proporcionar 321 mg del producto deseado como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (brs, 1H, D₂O intercambiable), 7,51-7,45 (m, 4H), 2,94 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 298, 300 [(MH)⁺ Br^{79, 81}].

Paso 2: 4-Metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida: El compuesto del título se preparó mediante la reacción

de N-(4-bromofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida con bis(pinacolato)diboro siguiendo el procedimiento descrito para paso 6 de intermedio 1. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,61 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,55 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,32 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 346 (MH^+).

Intermedio 51

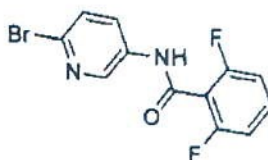
N-(5-Bromopiridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida



A una mezcla de 2-cloro-5-bromopiridina (370 mg, 1,9 mmol, 1,2 eq) y 2,6-difluorobenzamida (250 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq) en dioxano (10 mL) se agregaron secuencialmente yoduro de cobre (151 mg, 0,75 mmol, 0,5 eq), fosfato de potasio (670 mg, 3,15 mmol, 2,1 eq) y N,N-dimetiletilen diamina (0,1 mL, 1,05 mmol, 0,7 eq). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 15 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para extraer los componentes sólidos y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) para proporcionar 300 mg del producto sólido como un sólido blanco. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,70 (d, $J = 2,5 \text{ Hz}$, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,0, 2,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H); ESI-MS (m/z) 313, 315 [$(\text{MH})^+\text{Br}^{79, 81}$].

Intermedio 52

N-(6-Bromopiridin-3-il)-2,6-difluorobenzamida



A una solución agitada y enfriada (0°C) de 2-bromo-5-aminopiridina (2,0 g, 11,56 mmol, 1,0 eq) en DCM (25 mL) se agregaron secuencialmente cloruro de 2,6-difluorobenzilo (1,44 mL, 11,56 mmol, 1,0 eq) y piridina (1,19 mL, 13,87 mmol, 1,2 eq). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se

agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La reacción se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua (20 mL), solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó por rotación y el residuo se trituró con hexano para proporcionar 3,4 g del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J=8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,96 (brs, 1H, D_2O intercambiable), 7,49 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,00 (t, $J=8,0$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 313, 315 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79, 81}]$.

Intermedio 53a: 5-Bromo-N-(2,6-difluorofenil)tiofen-2-carboxamida

y

Intermedio 53b: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(trimetilestannil)tiofen-2-carboxamida



Paso 1: Ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico: A una solución a 0 °C de 5-bromotiofen-2-carboxaldehído (5,0 g, 26,1 mmol) en acetona (50 mL) se agregó gota a gota un reactivo de Jones recién preparado (25 mL) (25 g de trióxido de cromo disuelto en 25 mL de ácido sulfúrico concentrado se agregan lentamente a 75 mL de agua que se ha enfriado a 0 °C y se agitan) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se agregó agua (50 mL) a la mezcla anterior, seguida por acetato de etilo (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó bajo vacío, para proporcionar 5,2 g (95) del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,87 (brs, 1H, D_2O Intercambiable), 7,63 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=4,0$ Hz, 1H).

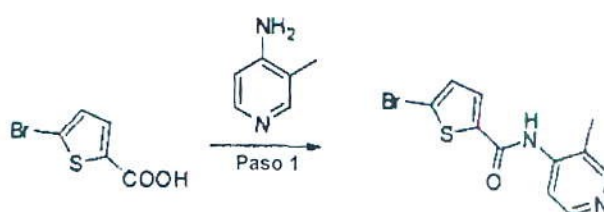
Paso 2: 5-Bromo-N-(2,6-difluorofenil)tiofen-2-carboxamida: A una solución a 0 °C de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico (5,20 g, 25 mmol, 1,0 eq) en DCM (60 mL) se agregó gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (16 g, 125 mmol, 5 eq) en DCM (20 mL), seguida por una cantidad catalítica de DMF (0,5 mL). La mezcla

resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron bajo vacío. El residuo obtenido anteriormente se tomó en DCM (50 mL) enfriado a 0 °C, a continuación se agregó una solución de 2 6-difluoroanilina (4,0 g, 31 mmol, 1,2 eq), seguida por piridina (5 mL). La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y luego se agitó de un día para otro a la misma temperatura. La reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con agua (2x50 mL), 10% HCl (50 mL), salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío para proporcionar 5 g (65%) del producto deseado como un sólido blanco. ¹HNMNR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (s, 1H, D₂O Intercambiable), 7,43 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,06 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 6,94 (t, *J*= 8,0 Hz, 2H); ESI-MS (*m/z*) 320, 322 [(MH)⁺, Br^{79, 81}].

Paso 3: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(trimetilestannil)tiofen-2-carboxamida: A una solución de 5-bromo-N-(2,6-difluorofenil)tiofen-2-carboxamida (2,50 g, 7,86 mmol, 1,0 eq) y hexametilditina (1,63 mL, 7,86 mmol, 1,0 eq) en dioxano (40 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (454 mg, 0,39 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo-hexano mezcla como eluyente) para proporcionar 1,0 g (31%) del producto deseado como un sólido amarillo pálido. ESI-MS (*m/z*) 404 [(MH)⁺].

Intermedio 54

5-Bromo-N-(3-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida



A una solución de 3-metilpiridin-4-amina (1,23g, 11,37 mmol, 1,2 eq) en DMF (5 mL) a 0 °C se agregó hidruro de sodio sólido (60% suspensión en aceite mineral, 0,44g, 18,49 mmol, 2,0 eq) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. En

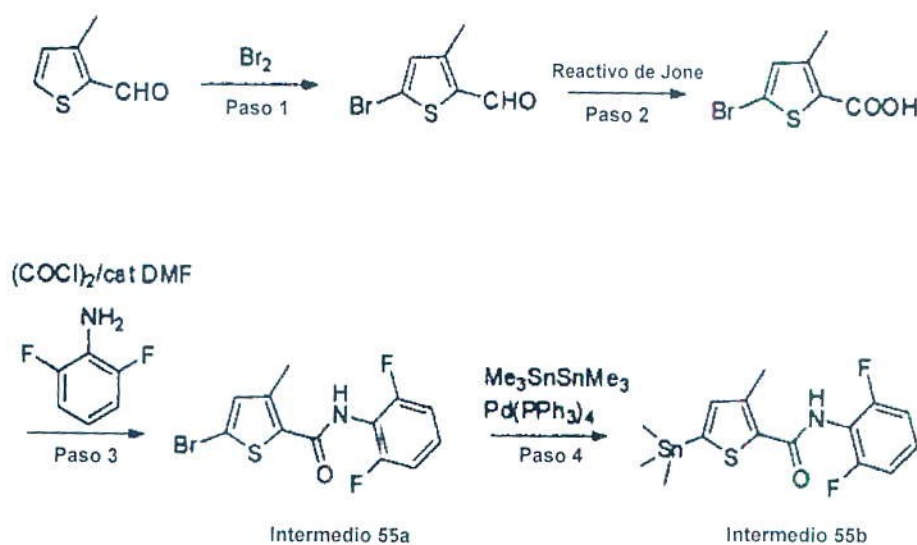
un matraz separado, a una solución de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico (1,91 g, 9,25 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de oxalilo (4,0 mL, 46,2 mmol, 5,0 eq) a 0 °C y luego se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron por evaporación bajo vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 mL) y se agregó a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. Se agregó agua (10 mL) a la reacción, seguida por acetato de etilo (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x20 mL), salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, sistema DCM:MeOH) para proporcionar 1,0 g del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,87 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,40 (d, $J = 4,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J = 4,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,29 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 297,299[(MH) $^+\text{Br}^{79,81}$].

Intermedio 55a & 55b

5-Bromo-N-(2,6-difluorofenil)-3-metiltiofen-2-carboxamida (55a)

y

N-(2,6-Difluorofenil)-3-metil-5-(trimetilestannil)tiofen-2-carboxamida (55b)



Paso 1: 5-Bromo-3-metiltiofen-2-carbaldehído: A una solución enfriada a 0 °C de 3-metiltiofen-2-carbaldehído (10,0 g, 79,3 mmol, 1,0 eq) en DCM (100 mL) se agregó gota a gota una solución de bromo (12,6 g, 79,3 mmol, 1,0 eq) y la mezcla resultante se agitó 70 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura

ambiente y se diluyó con DCM (100 mL). La capa orgánica resultante se lavó con agua (100 mL), solución de bicarbonato de sodio saturado (100 mL), salmuera (100 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó por rotación para proporcionar 11 g del producto deseado como un sólido marrón. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,87 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,51 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 205, 207 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

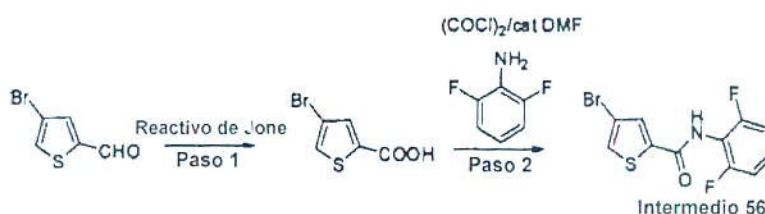
Paso 2: Ácido 5-bromo-3-metiltiofen-2-carboxílico: El compuesto del título se preparó a partir del 5-bromo-3-metiltiofen-2-carboxaldehído siguiendo el procedimiento descrito para paso 1 de intermedio 53. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,20 (s, 1H, D_2O Intercambiable), 7,20 (s, 1H), 2,43 (s, 3H); SI-MS (m/z) 221, 223 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 3: 5-Bromo-N-(2,6-difluorofenil)-3-metiltiofen-2-carboxamida: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para paso 2 del intermedio 53. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,78 (s, 1H, D_2O Intercambiable), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 3H), 2,43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 332, 334 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 4: N-(2,6-Difluorofenil)-3-metil-5-(trimetilestannil)tiofen-2-carboxamida: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para paso 3 de intermedio 53. ESI-MS (m/z) 418 $(\text{MH})^+$.

Intermedio 56

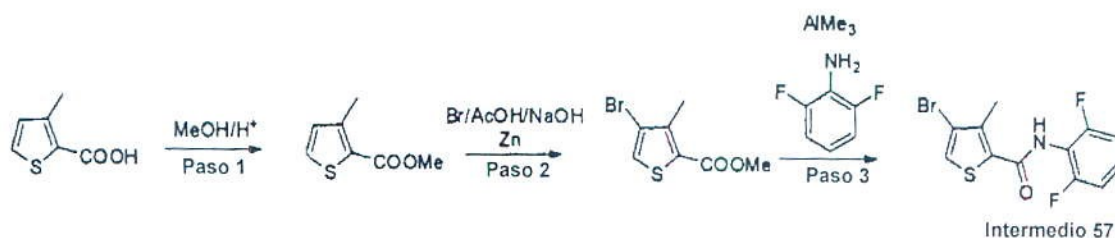
4-Bromo-N-(2,6-difluorofenil)tiofen-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para intermedio 53 a partir de los correspondientes materiales de partida. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,60 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,46 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,93 (t, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H); ESI-MS (m/z) 318, 320 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Intermedio 57

4-Bromo-N-(2,6-difluorofenil)-3-metiltiofen-2-carboxamida



Paso 1: Metil-3-metiltiofen-2-carboxilato: A una solución de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico (15 g, 105 mmol, 1,0 eq) en metanol (150 mL) se agregó ácido sulfúrico concentrado (7,5 mL) gota a gota y se hizo refluir durante 12 horas. El disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se tomó en acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (2x50 mL), solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x50 mL), salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío para proporcionar 20 g (97%) del producto deseado como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); ESI- MS [(m/z) 157 (MH) $^+$].

Paso 2: Metil-4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato: Una solución de metil-3-metiltiofen-2-carboxilato (20 g, 103 mmol, 1,0 eq) e hidróxido de sodio (12,3 g, 307 mmol, 3 eq) en ácido acético (75 mL) se calentó a 60 °C. Se agregó bromo (46,9 g, 294 mmol, 2,85 eq) gota a gota a una velocidad tal para mantener la temperatura de la mezcla de reacción a <85 °C. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 6 horas. Seguidamente se dejó enfriar la solución a 50 °C y se agregó polvo de cinc (15,4 g, 236 mmol, 2,3 eq) en porciones de 3 gramos a la reacción, controlando la exoterma para que permaneciera por debajo de 85 °C. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 1 hora, y luego se filtró en caliente a través de un pequeño lecho de celita. Se agregó agua (300 mL) y la mezcla se extrajo con hexano (300 mL). La fase orgánica se lavó con agua, luego se concentró a sequedad para producir 27 g (89%) de un aceite blancuzco, el cual cristalizó lentamente luego de reposar a temperatura ambiente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Paso 3: 4-Bromo-N-(2,6-difluorofenil)-3-metiltiofen-2-carboxamida: A una solución a 0 °C de 2,6-difluoroanilina (1,10 g, 8,58 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 mL) se agregó gota a gota trimetil aluminio (2 M en tolueno, 4,3 mL, 1,0 eq), seguido por

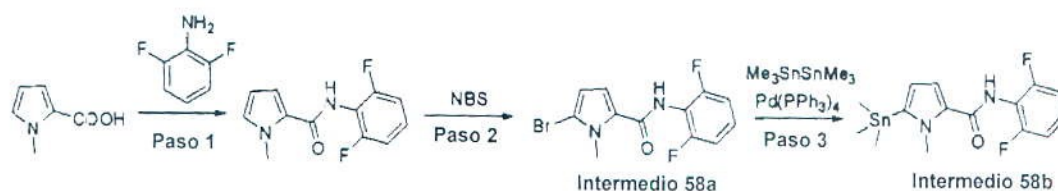
una solución de metil-4-bromo-3-metiltiofen-2-carboxilato (2,0 g, 8,58 mmol, 1,0 eq). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se extinguió con agua (10 mL), seguida por la adición de DCM (20 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó por rotación y el residuo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 1,0 g (35%) del producto deseado como un sólido marrón. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,15 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,03-6,94 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 332, 334 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Intermedio 58a & 58b

5-Bromo-N-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (58a)

y

N-(2,6-Difluorofenil)-1-metil-5-(trimetilestannil)-1H-pirrol-2-carboxamida (58b)



Paso 1: N-(2,6-Difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida: Una mezcla de ácido 1-metilpirrol-2-carboxílico (1,0 g, 7,99 mmol, 1,0 eq) y cloruro de tionilo (9,5 g, 80 mmol, 10 eq) se hizo refluir durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo vacío. El residuo resultante se co-destiló con benceno para eliminar las trazas de cloruro de tionilo. El residuo se disolvió en DCM (10 mL), se enfrió a 0 °C y se agregó gota a gota una solución de 2,6-difluoroanilina (1,0 g, 7,99 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 mL), seguida por la adición de piridina (1,0 g, 12,79 mmol, 1,5 eq). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La reacción se diluyó con DCM (50 mL), y se agregó agua (30 mL) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 1N HCl (20 mL), salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se usó para el siguiente paso. ESI-MS (m/z) 237 $(\text{MH})^+$.

Paso 2: 5-Bromo-N-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida: Una

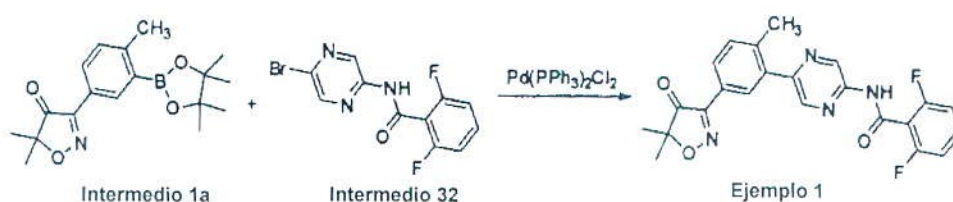
mezcla de N-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (3,40 g, 14,39 mmol, 1,0 eq) y NBS (2,70 g, 15,11 mmol, 1,05 eq) en DCM (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó agua (50 mL) a la reacción seguida por DCM (100 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó por rotación y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en un sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 3,30 g del producto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,18 (m, 1H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 315, 317 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79, 81}]$.

Paso 3: N-(2,6-Difluorofenil)-1-metil-5-(trimetilestannil)-1H-pirrol-2-carboxamida: A una solución de 5-bromo-N-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (1,20 g, 3,81 mmol, 1,0 eq) y hexametilditina (1,25 g, 3,81 mmol, 1,0 eq) en dioxano (15 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (220 mg, 0,19 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación posterior. ESI-MS (m/z) 400 $(\text{MH})^+$.

Ejemplos

Ejemplo 1

N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida

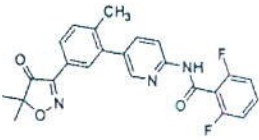
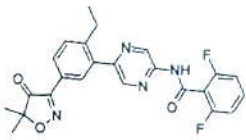
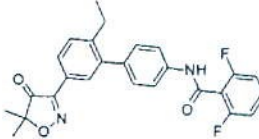
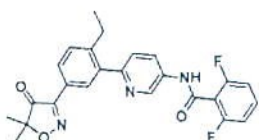


A una solución agitada de N-(5-bromopirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida, se agregaron secuencialmente Intermedio 32, (400 mg, 1,27 mmol, 1,0 eq) en

dioxano (10 mL), 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-4(5*H*)-ona, Intermedio 1a (419 mg, 1,27 mmol, 1,0 eq), solución de carbonato de sodio acuoso (2*N*, 4 mL) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (44 mg, 0,063 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y luego se calentó a 100°C durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 200 mg del producto deseado como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H D₂O intercambiable), 9,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J*= 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,54 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, *J*= 8,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (*m/z*) 437 (MH)⁺.

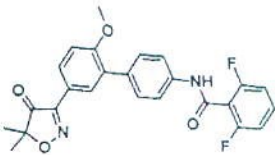
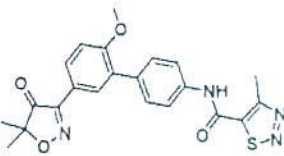
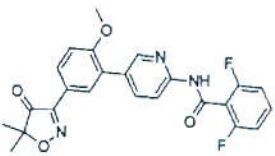
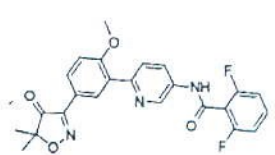
Los siguientes Ejemplos 2 a 75 se prepararon a partir de los correspondientes intermedios siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 1:

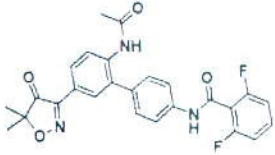
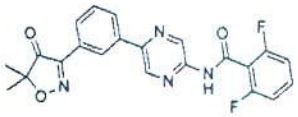
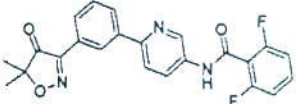
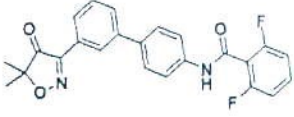
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS(MH) ⁺
Ejemplo 2: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,82 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,48 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 423 (MH) ⁺ .
Ejemplo 3: <i>N</i> -(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,00-7,98 (m, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 435 (MH) ⁺ .

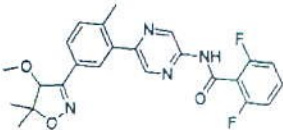
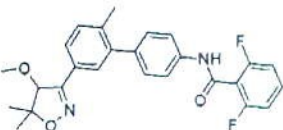
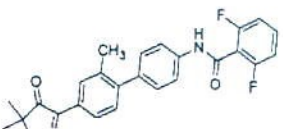
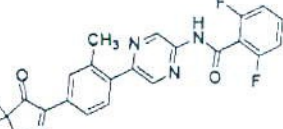
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS(MH) ⁺
Ejemplo 4: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,2 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,94 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 436 (MH) ⁺ .
Ejemplo 5: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,82 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 3H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2 76 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 451 (MH) ⁺ .
Ejemplo 6: <i>N</i> -(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,94 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 3H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,62 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,06 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 449 (MH) ⁺ .
Ejemplo 7: <i>N</i> -(6-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etilfenil)piridin-3-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,19 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,93 (s, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,30

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS(MH) ⁺
		(d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,75 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,07 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 450 (MH) ⁺ .
Ejemplo 8: <i>N</i> -(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-isopropilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,54 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,34 (s, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,22 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 465 (MH) ⁺ .
Ejemplo 9: <i>N</i> -(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,07 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H+1H D ₂ O intercambiable), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,18 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 463 (MH) ⁺ .
Ejemplo 10: <i>N</i> -(2'-(<i>terc</i> -Butil)-5'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5 -dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (brs, D ₂ O intercambiable, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,22 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 477 (MH) ⁺ .

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS(MH) ⁺
Ejemplo 11: <i>N</i> -(2'-Cloro-5'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,99 (s, 1H, D ₂ O Intercambiable), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H) 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H); ESI-MS [(<i>m/z</i>) 455, 457 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].
Ejemplo 12: <i>N</i> -(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-fluorofenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,89 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,58 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,65 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 441 (MH) ⁺ .
Ejemplo 13: <i>N</i> -(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,98 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 11,0, 8,5, Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 439 (MH) ⁺ .
Ejemplo 14: <i>N</i> -(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxifenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,17 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 453 (MH) ⁺ .

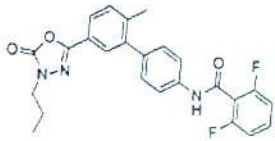
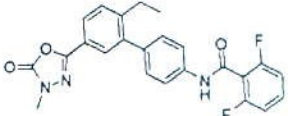
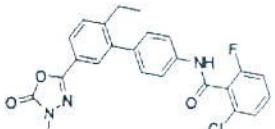
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS(MH) ⁺
Ejemplo 15: <i>N</i> -(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,14-8,11 (m, 3H), 7,77 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 451 (MH) ⁺ .
Ejemplo 16: <i>N</i> -(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,84 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 437 (MH) ⁺ .
Ejemplo 17: <i>N</i> -(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxifenil)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,68 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 452 (MH) ⁺ .
Ejemplo 18: <i>N</i> -(6-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxifenil)piridin-3-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,67 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,39 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H),

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS(MH) ⁺
		7,70 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,44 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 452 (MH) ⁺ .
Ejemplo 19: <i>N</i> -(2'-Acetamido-5'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,95 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,34 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,82-7,78 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 478 (MH) ⁺ .
Ejemplo 20: <i>N</i> -(5-(3-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,62 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,06 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 1,55 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 (MH) ⁺ .
Ejemplo 21: <i>N</i> -(6-(3-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)piridin-3-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,71-8,69 (m, 2H), 8,45 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,58 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) ⁺ .
Ejemplo 22: <i>N</i> -(3'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,07 (td, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,74-7,63 (m, 6H), 7,53 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,01 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z)

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR/ESI-MS}(\text{MH})^+$
		421 (MH) $^+$.
Ejemplo 23: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(5-(5-(4-metoxi-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)benzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,36 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 1,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,05 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 453 (MH) $^+$.
Ejemplo 24: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(5'-(4-metoxi-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,70 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,65 (dd, $J = 8,0, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,60 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,02 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 451 (MH) $^+$.
Ejemplo 25: <i>N</i> -(4'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,79 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,74 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,04 (t, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) $^+$.
Ejemplo 26: <i>N</i> -(5-(4-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H),

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR/ESI-MS(MH)}^-$
		2,48 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$.
Ejemplo 27: <i>N</i> -(5-(4-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,04 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) $^+$.
Ejemplo 28: <i>N</i> -(5-(3-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,82 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$.
Ejemplo 29: <i>N</i> -(3'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 4H), 7,02 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) $^+$.
Ejemplo 30: <i>N</i> -(5-(3-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,18 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,93 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 9,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,67-7,42 (m, 5H), 7,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) $^+$.
Ejemplo 31: <i>N</i> -(3'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,52 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H),

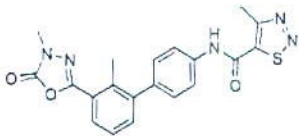
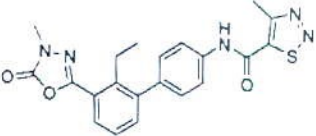
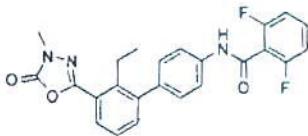
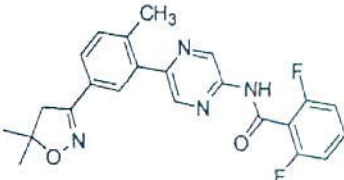
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
difluorobenzamida		7,44-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 451 (MH) $^+$.
Ejemplo 32: <i>N</i> -(5-(5-(4-Acetil-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,41 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52-7,48 (m 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,86 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 466 (MH) $^+$.
Ejemplo 33: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(2'-metil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,70 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) $^+$.
Ejemplo 34: <i>N</i> -(5'-(4-Etil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,70 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,77 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) $^+$.

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
Ejemplo 35: 2,6-Difluoro-N-(2'-metil-5'-(5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		^1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,63 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 450 (MH)$^+$.
Ejemplo 36: N-(2'-Etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H+1H D_2O intercambiable), 7,67 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,65 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 436 (MH)$^+$.
Ejemplo 37: 2-Cloro-N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluorobenzamida		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,66 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS [(m/z) 452, 454 [(MH)$^+$, $\text{Cl}^{35,37}$]].

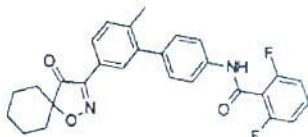
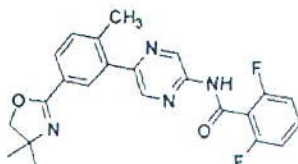
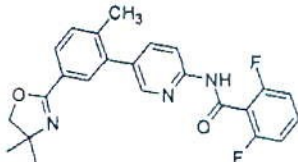
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
Ejemplo 38: <i>N</i> -(2'-Etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,68 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 432 (MH) $^+$.
Ejemplo 39: <i>N</i> -(2'-Etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,66 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) $^+$.
Ejemplo 40: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,77 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,67 (brs, 1H, D_2O intercambiable), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) $^+$.
Ejemplo 41: 2-Cloro-6-fluoro- <i>N</i> -(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,76 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dt, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 454, 456 [(MH) $^+$, (Cl 35,37)].

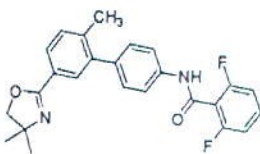
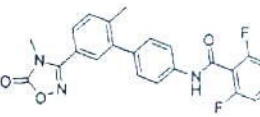
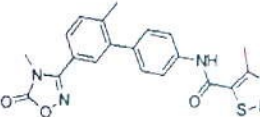
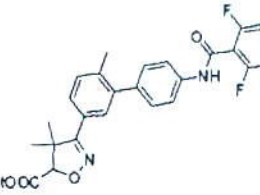
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR/ESI-MS(MH)}^+$
Ejemplo 42: 2-Fluoro- <i>N</i> -(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-i)-6-metilbenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,77 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,56-7,54 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 434 (MH) $^+$.
Ejemplo 43: 4-Etil- <i>N</i> -(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,83-7,81 (m, 3H), 7,77 (dd, $J = 8,5$, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,73 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 430 (MH) $^+$.
Ejemplo 44: <i>N</i> -(2'-(Difluorometoxi)-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,81-7,73 (m, 4H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 474 (MH) $^+$.
Ejemplo 45: <i>N</i> -(2'-(Difluorometoxi)-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,5$, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,47 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,02 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 460 (MH) $^+$.

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS(MH) ⁺
Ejemplo 46: <i>N</i> -(2'-Cloro-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 4H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 442, 444 [(MH) ⁺ , (Cl ^{35,37})].
Ejemplo 47: <i>N</i> -(2'-Cloro-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,00 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 428, 430 [(MH) ⁺ (Cl ^{35,37})].
Ejemplo 48: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,94 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 422 (MH) ⁺ .
Ejemplo 49: 2-Cloro-6-fluoro- <i>N</i> -(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,93 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 438, 440 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].

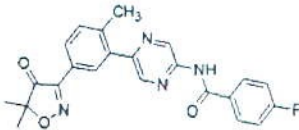
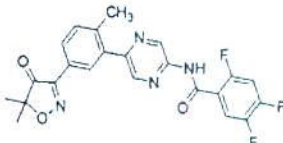
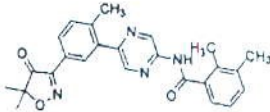
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
Ejemplo 50: 4-Metil- <i>N</i> -(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,43-7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 408 (MH) $^+$.
Ejemplo 51: <i>N</i> -(2'-Etil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI- MS (m/z) 422 (MH) $^+$.
Ejemplo 52: <i>N</i> -(2'-Etil-3'-(4-metil-5-cxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,93-7,76 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,04 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,94 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) $^+$.
Ejemplo 53: <i>N</i> -(5-(5,5-Dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,80 (brs, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,50 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J =8,0 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,38 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 (MH) $^+$.

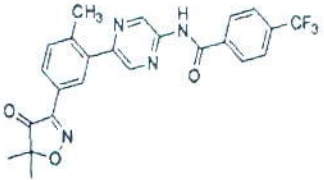
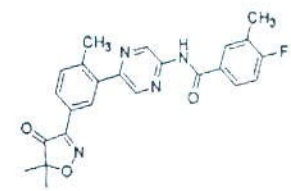
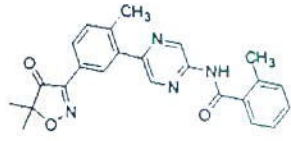
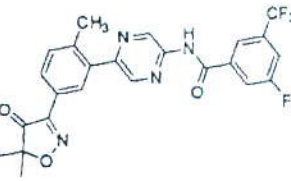
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR/ESI-MS}(\text{MH})^+$
Ejemplo 54: Metil 3-(3-(5-(2,6-difluorobenzamido)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,35 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,25 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 467 ($\text{MH})^+$.
Ejemplo 55: Metil-3-(4'-(2,6-difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,58 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,88 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,22 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 465 ($\text{MH})^+$.
Ejemplo 56: 2,6-Difluoro-N-(2'-metil-5'-(1-oxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,17 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 4H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 448 ($\text{MH})^+$.
Ejemplo 57: 2,6-Difluoro-N-(5-(2-metil-5-(1-oxa-2-azaspiro[4,4]non-2-en-3-il)fenil)pirazin-2-		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,81 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,51 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,65-

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR/ESI-MS}(\text{MH})^+$
il)benzamida		7,60 (m, 1H), 7,43 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 449 ($\text{MH})^+$.
Ejemplo 58: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(2'-metil-5'-(4-oxo-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99-7,97 (m, 2H), 7,70 (d, $J=8,5$ Hz, 2H+1H D_2O intercambiable), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,35 (d, $J=7,5$ Hz, 3H), 7,01 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,85-0,82 (m, 10H); ESI-MS (m/z) 475 ($\text{MH})^+$.
Ejemplo 59: <i>N</i> -(5'-(5-(4,4-Dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,39 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 ($\text{MH})^+$.
Ejemplo 60: <i>N</i> -(5-(5-(4,4-Dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-2-metilfenil)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=2,0, 8,5$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,31 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 422 ($\text{MH})^+$.
Ejemplo 61: <i>N</i> -(5'-(4,4-Dimetil-4,5-		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82-7,80 (m, 2H), 7,77 (brs, 1H,

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR/ESI-MS}(\text{MH})^+$
dihidrooxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		D_2O intercambiable), 7,68 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,02 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 421 ($\text{MH})^+$.
Ejemplo 62: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(2'-metil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,81 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,43 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=8,0$ Hz, 2H) 3,24 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 422 ($\text{MH})^+$.
Ejemplo 63: 4-Metil- <i>N</i> -(2'-metil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,8 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,64 (dd, $J=8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 406 (M-H).
Ejemplo 64: Etil 3-(4'-(2,6-difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato		$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,52 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,31 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,22 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,21 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 493 ($\text{MH})^+$.

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS(MH) ⁺
Ejemplo 65: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2-fluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,79 (s, 1H), 9,13 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,47 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 419 (MH) ⁺ .
Ejemplo 66: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,4-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₃) δ 11,36 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,52 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (q, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 437 (MH) ⁺ .
Ejemplo 67: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,5-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,46 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,51 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 437 (MH) ⁺ .
Ejemplo 68: <i>N</i> -(5-(5-(5,5 -Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,3-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,52 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,52 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,0,1,6 Hz, 1H), 7,67 (q, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m,

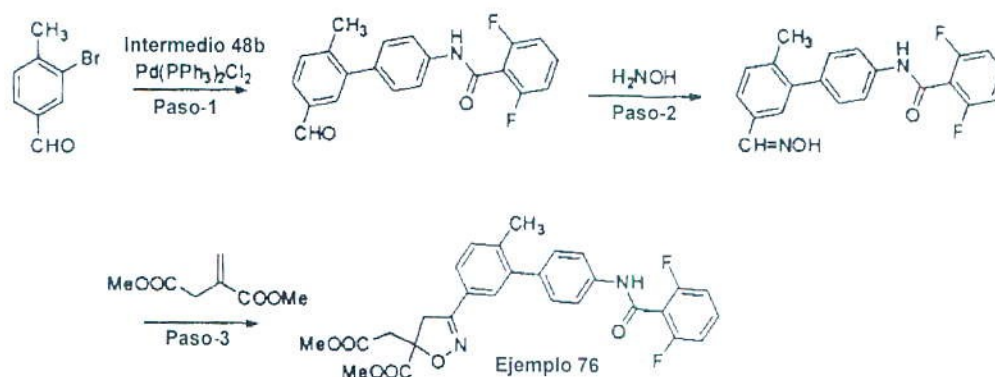
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR/ESI-MS(MH) ⁺
		2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) ⁺ .
Ejemplo 69: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-4-fluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,33 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,52 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,16 (dd, J= 8,4, 11,0 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J= 10,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 419 (MH) ⁺ .
Ejemplo 70: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,4,5-trifluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,47 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,50 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,54 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 455 (MH) ⁺ .
Ejemplo 71: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,3-dimetilbenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,26 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,55 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (dd, J= 8,0,1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 429 (MH) ⁺ .

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
Ejemplo 72: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-4-trifluorometilbenzamida		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,55 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 469 (MH) $^+$.
Ejemplo 73: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-4-fluoro-3-metilbenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,50 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 433 (MH) $^+$.
Ejemplo 74: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2-metilbenzamida		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 415 (MH) $^+$.
Ejemplo 75: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-3-fluoro-5-trifluorometil-		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,50 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d,

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR/ESI-MS}(\text{MH})^+$
benzamida		$J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,5 (s, 6H); ESI- MS (m/z) 487 (MH) $^+$.

Ejemplo 76

Metil-3-(4'-(2,6-difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato



Paso 1: 2,6-Difluoro-N-(5'-formil-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida: A una solución agitada de 3-bromo-4-metilbenzaldehído (1,40 g, 7,0 mmol, 1,0 eq) en dioxano (20 mL), se agregaron secuencialmente el Intermedio borato 46b (2,52 g, 1,27 mmol, 1,0 eq), solución de carbonato de sodio acuoso (2N, 10 mL) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (246 mg, 0,35 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiénola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y luego se calentó a 100°C durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 1,70 g del producto deseado como un sólido blanco. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,00 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 2,36 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 352 (MH) $^+$.

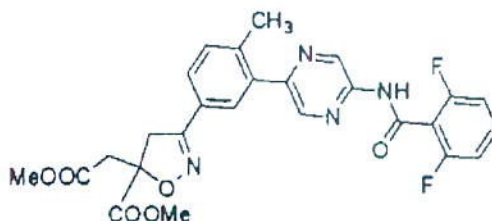
Paso 2: 2,6-Difluoro-N-(5'-((hidroxiimino)metil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)

benzamida: A una solución enfriada a 0 °C de 2,6-difluoro-N-(5'-formil-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida (683 mg, 1 mmol, 1,0 eq) en metanol (30 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (168 mg, 2,4 mmol, 2,5 eq) en agua (1 mL) se agregó gota a gota una solución de carbonato de sodio (123 mg, 1,14 mmol, 1,1 eq) en agua (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se evaporó por rotación para proporcionar 650 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H); ESI-MS (*m/z*) 367 (MH)⁺.

Paso 3: Metil-3-(4'-(2,6-difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato: A una solución de 2,6-difluoro-N-(5'-((hidroxiimino)metil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida (400 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq) en THF (15 mL) se agregó NCS (173 mg, 1,3 mmol, 1,3 eq), seguido por piridina (60 µL, 0,6 mmol, 0,6 eq). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se volvió a enfriar entonces a temperatura ambiente y se agregó dimetil 2-metilensuccinato (0,14 mL, 1,0 mmol, 1,0 eq) a la mezcla anterior, seguido por trietilamina (0,27 mL, 1,7 mmol, 1,7 eq). La mezcla resultante se calentó entonces a 70 °C durante 2 horas. La reacción se volvió a enfriar a temperatura ambiente y entonces se agregó agua (30 mL), seguida por acetato de etilo (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo y sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 510 mg del producto deseado como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H); ESI-MS (*m/z*) 523 (MH)⁺.

Ejemplo 77

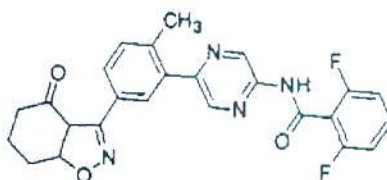
Metil-3-(3-(5-(2,6-difluorobenzamido)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento similar al descrito en Ejemplo 76. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,82 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,51 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,20 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 525 (MH) $^+$.

Ejemplo 77A

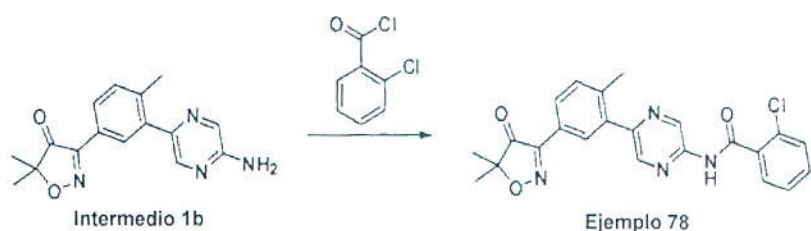
2,6-Difluoro-N-(5-(2-metil-5-(4-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrobencod[*d*]isoxazol-3-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento similar al descrito en Ejemplo 76 usando ciclohex-2-en-1-ona en lugar de dimetil 2-metilensuccinato en Paso 3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 8,56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,40 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5,14-5,13 (m, 1H), 4,29 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,50-2,39 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 463 (MH) $^+$.

Ejemplo 78

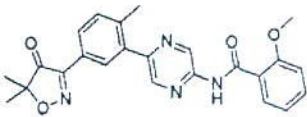
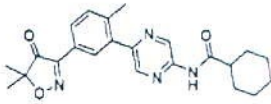
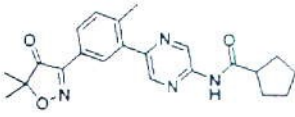
2-Cloro-N-(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)benzamida



A una solución agitada y enfriada a 0°C de cloruro de 2-clorobenzoilo (43 µL, 0,34 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 mL) se agregó gota a gota una solución de Intermedio 1b, (100 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 mL), seguido por piridina (47 µL, 0,44 mmol, 1,3 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se diluyó con DCM (10 mL), y se lavó con ácido clorhídrico al 10% (5 mL), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en hexano como eluyente) para proporcionar 50 mg del producto del título como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,80 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,39 (s, 1H), 8,19 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J =7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI- MS (m/z) 435, 437 [(MH)⁺, Cl^{35,37}].

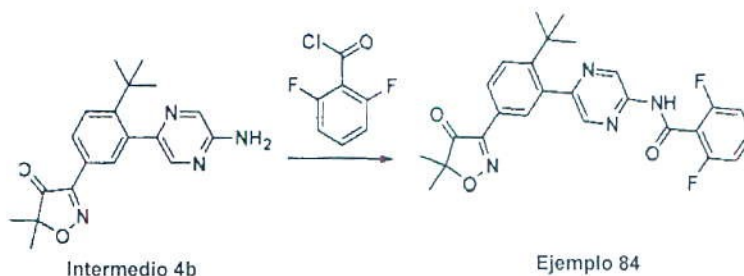
Los siguientes Ejemplos 79 a 83 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 78:

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ H NMR/ESI-MS(MH) ⁺
Ejemplo 79: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidro iso xazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2-fluoro -3-(trifluorometil) benzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,74 (s, 1H), 8,40 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,37 (s, 1H), 8,17 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 487 (MH) ⁺ .
Ejemplo 80: 2-Cloro-N-(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3 -il)-		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
2-metilfenil)pirazin-2-il)-6-fluorobenzamida		8,0,2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453, 455 [(MH) $^+$, (Cl 35,37)].
Ejemplo 81: <i>N</i> -(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-metilfenil)pirazin-2-il)-2-metoxibenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 10,48 (s, 1H, D $_2$ O intercambiable), 9,83 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 1,5, 7,5, 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 431 (MH) $^+$.
Ejemplo 82: <i>N</i> -(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-metilfenil)pirazin-2-il)ciclohexanocarboxamida		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H, D $_2$ O intercambiable), 9,44 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,85-1,64 (m, 5H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,39-1,18 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 407 (MH) $^+$.
Ejemplo 83: <i>N</i> -(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)ciclopentanocarboxamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 9,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,91 (brs, 1H, D $_2$ O intercambiable), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 393 (MH) $^+$.

Ejemplo 84

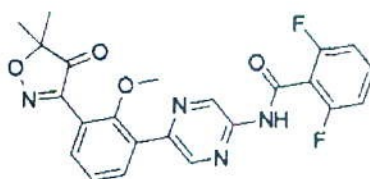
N-(5-(2-(*tert*-Butil)-5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida



A una solución agitada y enfriada a 0°C de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,083 mL, 0,66 mmol, 1,5 eq) en DCM (200 mL) se agregó gota a gota una solución de 3-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-(*tert*-butil)fenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona, Intermedio 4b, (150 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 mL), seguido por piridina (0,053 mL, 0,66 mmol, 1,5 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con DCM (100 mL), y se lavó con ácido clorhídrico al 10% (100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 10% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 40 mg del producto del título como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,28 (s, 1H), 8,14 (dd, *J*= 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,07 (t, *J*= 8,5 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,23 (s, 9H); ESI-MS (*m/z*) 479 (MH)⁺.

Ejemplo 85

N-(5-(3-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxifenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida

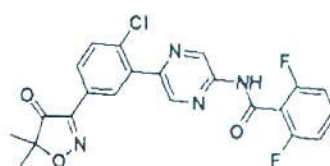


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 84 usando Intermedio 12b y cloruro de 2,6-difluorobenzoilo. ¹HNMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,98 (dd, $J = 7,5, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,5, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,39 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,07 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,54 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453 (MH)⁺.

Ejemplo 86

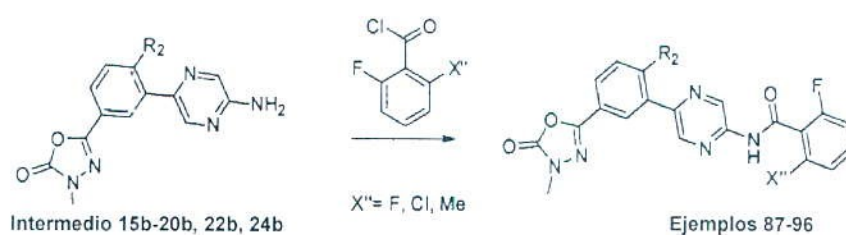
N-(5-(2-Cloro-5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida



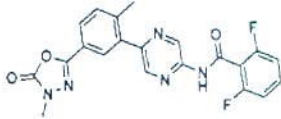
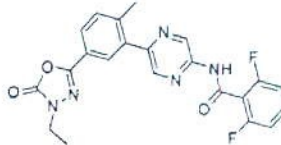
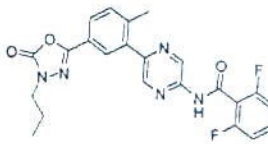
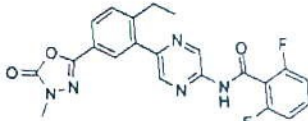
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 84 usando Intermedio 5 y cloruro de 2,6-difluorobenzoilo. ¹HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,29 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,0, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H) 1,49 (s, 6H); ESI- MS (m/z) 457, 459 (MH)⁺, $\text{Cl}^{35,37}$].

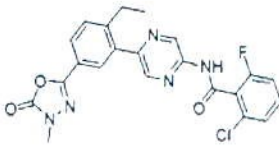
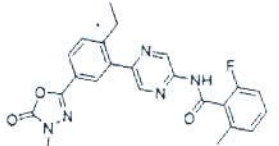
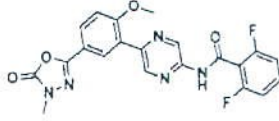
Ejemplo 87-96

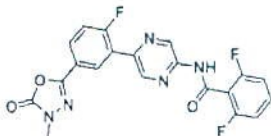
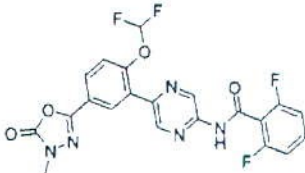
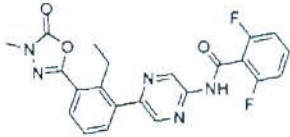
Los siguientes Ejemplos 87 a 96 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 84 tomando el correspondiente intermedio y cloruro de benzoilo apropiadamente sustituido, como se indica en el siguiente Esquema.



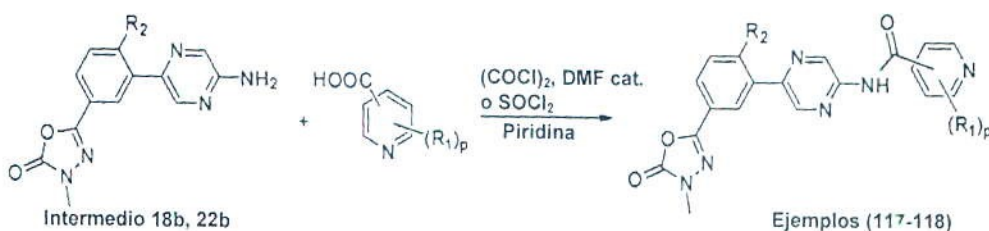
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ H NMR/ESI-MS(MH) ⁺
------------------------------	------------	---

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
Ejemplo 87: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(5-(2-metil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 424 (MH) $^+$.
Ejemplo 88: <i>N</i> -(5-(5-(4-Etil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) $^+$.
Ejemplo 89: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(5-(2-metil-5-(5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,74 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 452 (MH) $^+$.
Ejemplo 90: <i>N</i> -(5-(2-Etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,39 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,07 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,80 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
		(m/z) 438 (MH) $^+$.
Ejemplo 91: 2-Cloro- <i>N</i> -(5-(2-etil-5-(4-metil- 5-oxo-4,5-dihidro- 1,3,4-oxadiazol-2-il) fenil)pirazin-2-il)-6- fluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,37 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18-7,14 (td, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,82-2,78 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 454, 456 [(MH) $^+$, $\text{Cl}^{35,37}$].
Ejemplo 92: <i>N</i> -(5-(2- Etil-5-(4-metil-5-oxo- 4,5-dihidro-1,3,4- oxadiazol-2-il) fenil)pirazin-2-il)-2- fluoro-6- metilbenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,45 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,31 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,80 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 434 (MH) $^+$.
Ejemplo 93: 2,6- Difluoro- <i>N</i> -(5-(2- metoxi-5-(4-metil-5- oxo-4,5-dihidro-1,3,4- oxadiazol-2- il)fenil)pirazin-2- il)benzamida		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,78 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,53 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 440 (MH) $^+$.

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
Ejemplo 94: 2,6-Difluoro- <i>N</i> -(5-(2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s, 1H), 8,83 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 11,0, 9,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428 (MH) $^+$.
Ejemplo 95: <i>N</i> -(5-(2-(Difluorometoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 476 (MH) $^+$.
Ejemplo 96: <i>N</i> -(5-(2-Etil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,08 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,03 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) $^+$.

Ejemplos 97-118

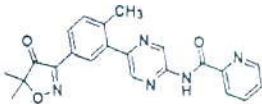
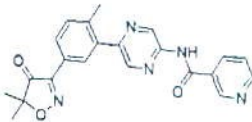
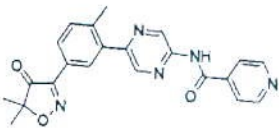


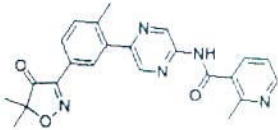
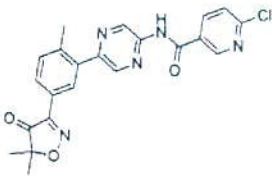
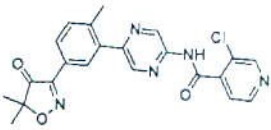
Método A: A una solución agitada y enfriada (0 °C) de un ácido piridin-carboxílico correspondientemente sustituido (0,44 mmol, 1,3 eq) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,5 eq), seguido por una cantidad catalítica de DMF. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron bajo vacío y el residuo se disolvió en DCM. La solución de cloruro de ácido resultante se enfrió a 0 °C, y se agregó una solución de intermedio aminopirazina (1,0 eq) en DCM seguida por piridina (1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se diluyó con DCM (10 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (5 mL), salmuera (5 mL), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto deseado como un sólido.

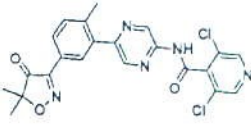
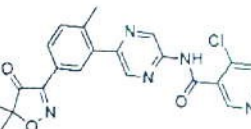
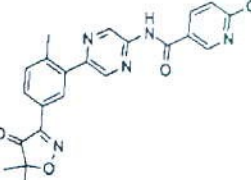
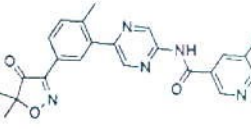
Método B: Una mezcla de un ácido piridin-carboxílico correspondientemente sustituido (0,37 mmol, 1,3 eq) y cloruro de tionilo (2 mL) se hizo refluir durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El cloruro de ácido resultante en DCM (3 mL) se agregó gota a gota a una solución agitada y enfriada (0 °C) del intermedio aminopirazina (1,0 eq) y piridina (1,5 eq) en DCM (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El desarrollo y el aislamiento como se describe en método A arrojaron el producto deseado como un sólido blanco.

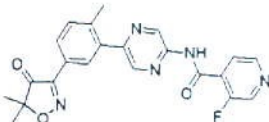
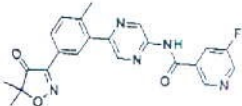
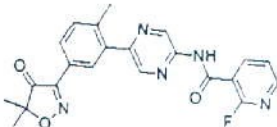
Los siguientes Ejemplos 97 a 118 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en método A o método B usando los correspondientes

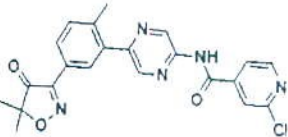
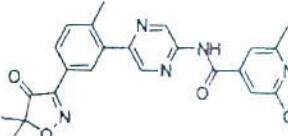
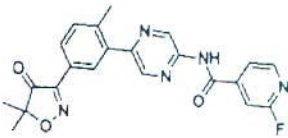
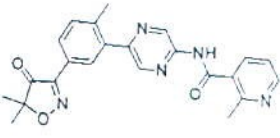
intermedios 1b, 7b, 18b o 22b.

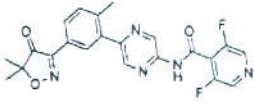
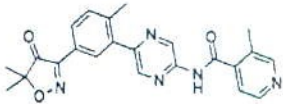
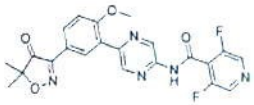
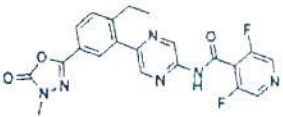
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 97: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il) picolinamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,75 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,61 (s, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,77 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,54 (c, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 402 (MH) ⁺ .
Ejemplo 98: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il) nicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 9,22 (d, <i>J</i> = 1,5, Hz, 1H), 8,86 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,49 (s, 1H), 8,31 (td, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 4,5, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 402 (MH) ⁺ .
Ejemplo 99: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il) isonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,87 (dd, <i>J</i> = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 402 (MH) ⁺ .

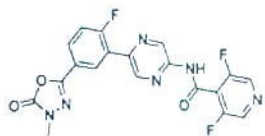
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 100: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2-metilnicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,19 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (M-H) ⁺ .
Ejemplo 101: 6-Cloro-N-(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5 - dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il) nicotinamica		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,98 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,48 (s, 1H), 8,26 (dd, J= 8,0, 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].
Ejemplo 102: 6-Cloro-N-(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5 - dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il) isonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,70 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 103: 3,5-Dicloro- <i>N</i> -(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)isonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,74 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H+1H, D ₂ O intercambiable), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 470,472, 474 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].
Ejemplo 104: 4-Cloro- <i>N</i> -(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)nicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].
Ejemplo 105: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-6-metilnicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 9,09 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,47 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 416 (MH) ⁺ .
Ejemplo 106: 5-Cloro- <i>N</i> -(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)nicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,52 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,33 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H),

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR ESI-MS (MH) ⁺
		8,12 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].
Ejemplo 107: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-3-fluoroisonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 9,07 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 6,5, 5,0 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 420 (MH) ⁺ .
Ejemplo 108: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-5-fluoronicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 9,19 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, D ₂ O intercambiable, 1H), 8,71 (dt, <i>J</i> = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 420 (MH) ⁺ .
Ejemplo 109: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2-fluoronicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,79 (s, 1H), 9,23 (d, <i>J</i> = 14 Hz, D ₂ O intercambiable, 1H), 8,72 (dt, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 420 (MH) ⁺ .

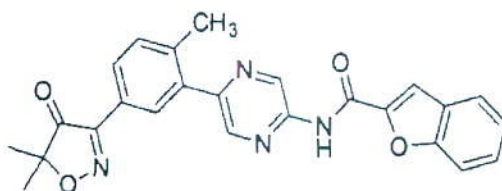
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 110: 2-Cloro-N-(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)isonicotinamida		436 ¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 8,67 (dd, J= 1,0, 5,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 1,5, 1,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J= 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].
Ejemplo 111: 2-Cloro-N-(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-6-metilisonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,0Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 450, 452 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].
Ejemplo 112: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2-fluoroisonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H D ₂ O intercambiable), 8,48 (s, 1H), 8,47 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 420 (MH) ⁺ .
Ejemplo 113: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2-metilnicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 1,5, 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,19 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd,

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR ESI-MS (MH) ⁺
		J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,47 (s,3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) ⁺ .
Ejemplo 114: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-3,5-difluoroisonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,57 (s, 2H+1H, D ₂ O intercambiable), 8,49 (s, 1H), 8,21 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) ⁺ .
Ejemplo 115: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-3-metilisonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,65 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,21 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) ⁺ .
Ejemplo 116: N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxifenil)pirazin-2-il)-3,5-difluoroisonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,71 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,41 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,17 (dd, J= 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 454 (MH) ⁺ .
Ejemplo 117: N-(5-(2-Etil-5-(4-metil-5-cxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,73 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,45 (d, J= 1,0 Hz, 1H+1H, D ₂ O intercambiable), 7,87-7,84 (m,

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR ESI-MS (MH) ⁺
il)fenil)pirazin-2-il)-3,5-difluoroiso-nicotinamida		2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,80 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) ⁺ .
Ejemplo 118: 3,5-Difluoro- <i>N</i> -(5-(2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)isonicotinamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 8,87 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,62 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,48 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 11,0, 9,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 429 (MH) ⁺ .

Ejemplo 119

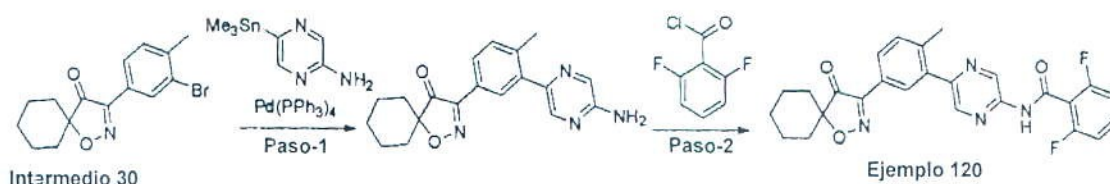
N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)benzofuran-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en método B de Ejemplos 97 a 118 usando Intermedio Ib y ácido benzofuran-2-carboxílico. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 9,04 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,50 (s, 1H), 8,21 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J*= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, *J*= 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (dt, *J*= 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,36 (dt, *J*= 8,0, 1,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH)⁺.

Ejemplo 120

2,6-Difluoro-*N*-(5-(2-metil-5-(4-oxo-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-3-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida



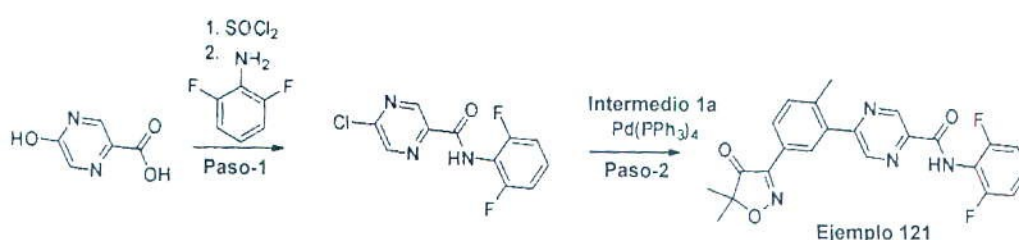
Paso 1: 3-(3-(5-Aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-4-ona: A una solución de intermedio 30 (100 mg, 0,311 mmol, 1,0 eq) y 5-(trimetil estannil)-pirazin-2-amina (preparada a partir de 2-amino-5-bromopirazina siguiendo el procedimiento descrito en *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 4132) (241 mg, 0,93 mmol, 3 eq) en dioxano (5 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0,015 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo-hexano como eluyente) para proporcionar 44 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H, D₂O intercambiable), 2,42 (s, 3H), 1,86-1,65 (m, 10H); ESI-MS (*m/z*) 337 (MH)⁺.

Paso 2: 2,6-Difluoro-*N*-(5-(2-metil-5-(4-oxo-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-3-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida: A una solución agitada y enfriada a 0°C de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,013 mL, 0,11 mmol, 1,0 eq) en DCM (3 mL) se agregó gota a gota una solución de 3-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-1-oxa-2-azaspiro[4,5]dec-2-en-4-ona (40 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 mL), seguida por piridina (0,01 mL, 0,11 mmol, 1,0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La reacción se diluyó con DCM (5 mL), y se lavó con ácido clorhídrico al 10% (5 mL), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en hexano) para proporcionar 8 mg del producto del título como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,51 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (t,

$J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,82-0,87 (m, 10H); ESI-MS (m/z) 477 (MH)⁺.

Ejemplo 121

N-(2,6-Difluorofenil)-5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-carboxamida



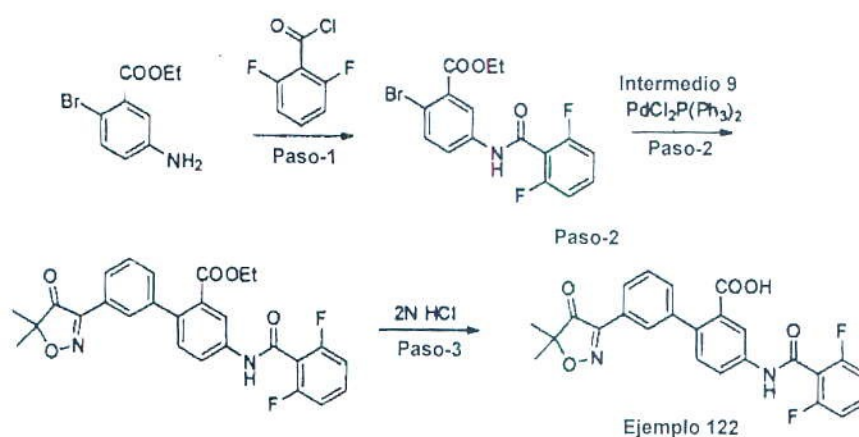
Paso 1: 5-Cloro-*N*-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-carboxamida: Una mezcla de ácido 5-hidroxipirazin-2-carboxílico (500 mg, 3,57 mmol, 1,0 eq), cloruro de tionilo (5 mL) y DMF (0,3 mL) se hizo refluir durante 15 horas. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó bajo vacío y el residuo se tomó en THF (5 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se agregó una solución de 2,6-difluoroanilina (0,58 mL, 5,35 mmol, 1,5 eq) a la mezcla anterior, seguida por trietilamina (0,75 mL, 5,35 mmol, 1,5 eq). Luego de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL), 2N HCl (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó con cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo y sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 500 mg del producto del título como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,67 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,11 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 270, 272 [$(MH)^+$, $Cl^{35,37}$].

Paso 2: *N*-(2,6-Difluorofenil)-5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil fenil)pirazin-2-carboxamida: A una solución de intermedio **1a** (100 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq) y 5-cloro-*N*-(2,6-difluorofenil)pirazin-2-carboxamida (61 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq) en THF:H₂O (4:1, 5 mL) se agregó bicarbonato de sodio (38 mg, 0,45 mmol, 1,5 eq), seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,015 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 15

horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en hexano) para proporcionar 50 mg del producto del título como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,59 (s, 1H), 9,26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,82 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$.

Ejemplo 122

Ácido 4-(2,6-difluorobenzamido)-3'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



Paso 1: Etil-2-bromo-5-(2,6-difluorobenzamido)benzoato: A una solución agitada y enfriada a 0°C de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (0,5 mL, 4,11 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 mL) se agregó gota a gota una solución de etil-2-bromo-5-aminobenzoato (1,0 g, 4,11 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 mL), seguido por piridina (0,43 mL, 4,93 mmol, 1,2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se diluyó con DCM (15 mL), y se lavó con ácido clorhídrico al 10% (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en hexano como eluyente) para proporcionar 500 mg del producto del título como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,97 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 6,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 384, 386 [$(\text{MH})^+ \text{Br}^{79, 81}$].

Paso 2: Etil-4-(2,6-difluorobenzamido)-3'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato: A una solución de etil-2-bromo-5-(2,6-difluorobenzamido)benzoato (180 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq) en dioxano (5 mL) se agregaron sucesivamente Intermedio 9 (150 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq), carbonato de sodio (100 mg, 0,95 mmol, 2 eq) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (33 mg, 0,047 mmol, 0,1 eq). La solución resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y la mezcla de reacción se calentó entonces a 120°C en un microondas (Biotage) durante 30 minutos. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en sistema de hexano como eluyente) para proporcionar 90 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13-8,09 (m, 2H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,88 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,52-7,42 (m, 4H), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 493 (MH)⁺.

Paso 3: Ácido 4-(2,6-difluorobenzamido)-3'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico: Una solución de etil 4-(2,6-difluorobenzamido)-3'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato (80 mg, 0,16 mmol) en una mezcla de dioxano y 2N HCl (5 mL, 1:1 (v/v)) se hizo refluir durante 15 horas. El disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, DCM: MeOH como eluyente) para proporcionar 30 mg del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12-8,09 (m, 3H), 8,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 465 (MH)⁺.

Ejemplo 123

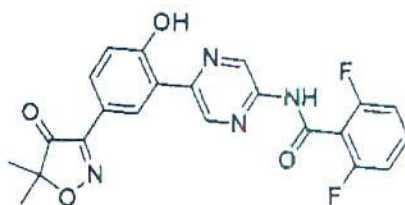
N-(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida



A una solución agitada y enfriada a 0 °C de Ejemplo 15 (60 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 mL) se agregó gota a gota tribromuro de boro (1M en DCM, 0,20 mL, 1,5 eq) y luego se dejó calentar a 10 °C. Luego de agitar durante 1 hora, se agregó nuevamente tribromuro de boro (1M en DCM, 0,20 mL, 1,5 eq) a la reacción y después se continuó agitando a 10 °C durante otras 2 horas. La reacción se extinguió con metanol (1 mL) a 0 °C y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 mL) y se lavó con agua (3 mL), salmuera (3 mL), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo y hexano como eluyente) para proporcionar 45 mg del producto deseado como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H, D₂O intercambiable), 10,29 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H); ESI-MS (*m/z*) 437 (MH)⁺.

Ejemplo 124

N-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-hidroxifenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 123 usando Ejemplo 14. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13,13 (s, 1H, D₂O intercambiable), 9,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,11 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,43 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H); ESI- MS (*m/z*) 439 (MH)⁺.

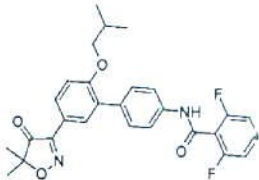
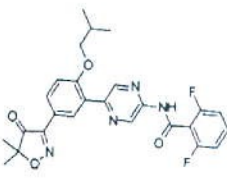
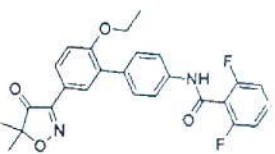
Ejemplos 125 a 133

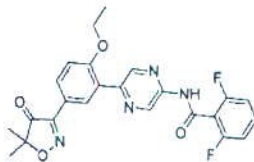
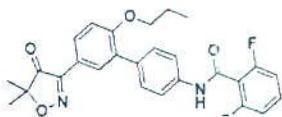
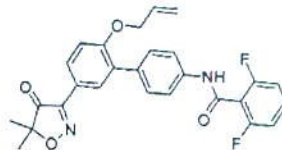
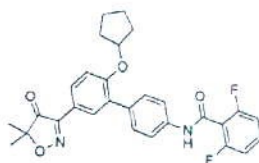
Procedimiento general para la O-alkilación de los compuestos de los Ejemplos 123 y 124:



A una solución agitada del compuesto hidroxilo de Ejemplo 123 o Ejemplo 124 (1,0 eq) en acetona (5 mL) se agregó carbonato de potasio (1,0 eq) y el haluro de alquilo correspondiente (1,0-3,0 eq) y la mezcla resultante se hizo refluir de un día para otro. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró. El residuo sólido se lavó con acetona y los filtrados combinados se evaporaron bajo vacío. El residuo crudo se purificó con cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo:hexano como eluyente) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 125: N-(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H+1H, D ₂ O intercambiable), 7,61 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 4,65-4,61 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,33 (d, J= 6,0 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 479 (MH) ⁺ .
Ejemplo 126: N-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-isoproxifenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,66 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,13 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,10 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,78-4,72 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,40

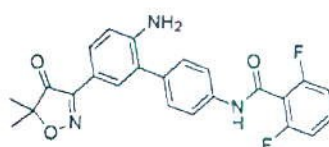
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
		(d, J= 6,0 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 481 (MH) ⁺ .
Ejemplo 127: N-(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H+1H, D ₂ O intercambiable), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,02 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,00 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,79 (d, J= 6,5 Hz, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 0,98 (d, J= 6,5 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 493 (MH) ⁺ .
Ejemplo 128: N-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-isobutoxifenil)pirazin -2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,12 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,07 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,88 (d, J= 6,5 Hz, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,01 (d, J= 6,5 Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 495 (MH) ⁺ .
Ejemplo 129: N-(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,11 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H+1H, D ₂ O intercambiable), 7,61 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,03 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 4,12 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 465 (MH) ⁺ .

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR /ESI-MS (MH) $^+$
Ejemplo 130: <i>N</i> -(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etoxifenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,14 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 467 (MH) $^+$.
Ejemplo 131: <i>N</i> -(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 3H), 4,02 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 1,83 -1,78 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,02 (t, J = 6,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 479 (MH) $^+$.
Ejemplo 132: <i>N</i> -(2'-(Aliloxi)-5'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 3H), 6,05-5,95 (m, 1H), 5,39-5,24 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 2H), 1,46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 477 (MH) $^+$.
Ejemplo 133: <i>N</i> -(2-(Ciclopentiloxi)-5'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5 -dihidroisoxazol-3 -il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 3H), 4,87-4,85 (m, 1H), 1,92-

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR}$ /ESI-MS (MH) $^+$
		1,82 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 505 (MH) $^+$.

Ejemplo 134

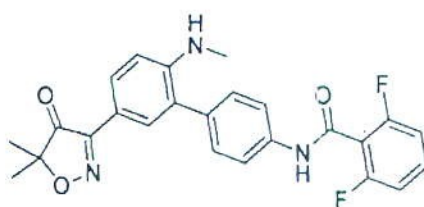
N-(2'-Amino-5'-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida



Una solución de Ejemplo 19 (50 mg, 0,10 mmol) en una mezcla de dioxano y metanol (5 mL, 1:1 (v/v)) se calentó a 70 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se tomó en agua (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). La mezcla se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó por rotación y el producto crudo se purificó con cromatografía de columna (gel de sílice, DCM:MeOH como eluyente) para proporcionar 20 mg del producto deseado como un sólido blanco. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,92 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,71 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H, D_2O intercambiable), 1,35 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) $^+$.

Ejemplo 135

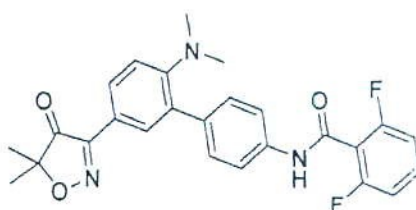
N-(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-(metilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida



A una solución a 0 °C de Ejemplo 134 (50 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 mL) se agregó formaldehído (37% solución acuosa) (10 μ L, 0,12 mmol, 1,1 eq). Luego de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó cianoborohidruro de sodio (8 mg, 0,14 mmol, 1,2 eq) a la anterior mezcla de reacción, seguido por una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se lavó con agua (5 mL), salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, DCM:MeOH como eluyente) para proporcionar 8 mg del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45-7,09 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H, D_2O intercambiable), 2,86 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 450 (MH) $^+$.

Ejemplo 136

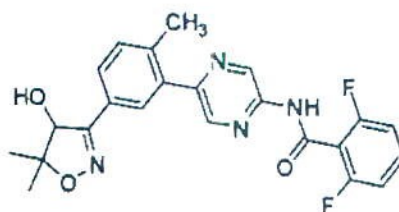
N-(5'-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 135 usando Ejemplo 134 (rendimiento: 10 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 3H), 2,64 (s, 6H), 1,45 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 464 (MH) $^+$.

Ejemplo 137

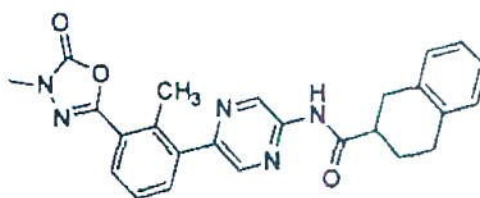
(*R/S*)-*N*-(5-(5-(5,5-Dimetil-4-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida



A una solución de Ejemplo 1 (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 mL) a temperatura ambiente se agregó borohidruro de sodio (13 mg, 0,34 mmol, 1,5 eq) en porciones. Luego de agitar durante 10 minutos a la misma temperatura, el disolvente se eliminó bajo vacío. Se agregó agua (3 mL) al residuo anteriormente obtenido, seguido por acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se trituró con hexano y se secó para proporcionar 90 mg del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,81 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9,51 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,0, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 5,95 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H, D_2O intercambiable), 4,92 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,18 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) $^+$.

Ejemplo 138

(*R/S*)-*N*-(5-(2-Metil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida

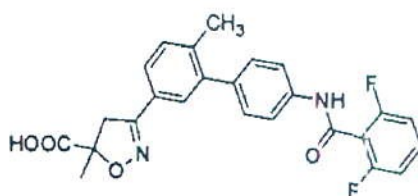


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en método B de los Ejemplos 97 a 118 usando Intermedio 23b y ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,71 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,87 (dd, $J = 8,0, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,43 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,19-7,14 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,24-2,81

(m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 442 (MH)⁺.

Ejemplo 139

Ácido 3-(4'-(2,6-difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico

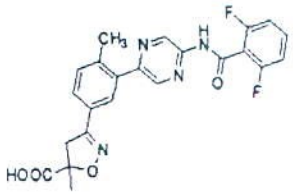
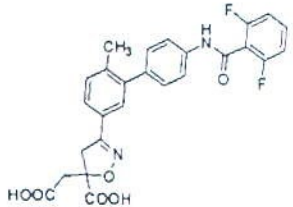


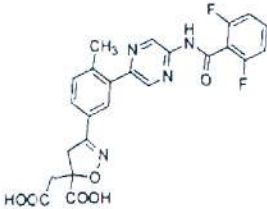
A una solución de Ejemplo 55 (50 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) en THF (2 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (13 mg, 0,32 mmol, 3,0 eq) en agua (1 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó entonces a la misma temperatura durante 4 horas. El disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se tomó en agua (3 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 10% a pH=2,0, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 35 mg del producto deseado como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,71 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, J= 8,5 Hz, 3H), 7,02 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,87 (d, J= 17,5 Hz, 1H), 3,31 (d, J= 17,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,77 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 451(MH)⁺.

Ejemplos 140-142

Los siguientes Ejemplos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 139 usando Ejemplo 54 para preparar Ejemplo 140, Ejemplo 76 para preparar Ejemplo 141 Ejemplo 77 para preparar Ejemplo 142.

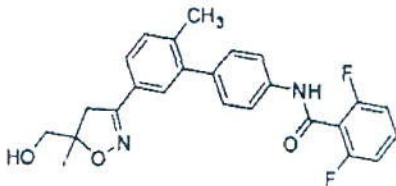
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
------------------------------	------------	---

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	^1H NMR /ESI-MS (MH) $^+$
Ejemplo 140: Ácido 3-(3-(5-(2,6- difluorobenzamido) pirazin-2-il)-4- metilfenil)-5-metil- 4,5-dihidroisoxazol- 5-carboxílico		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (s, 1H), 9,09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,37 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,88 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 453 (MH)$^+$.
Ejemplo 141: Ácido 5- carboximetil-3-(4'- (2,6- difluorobenzamido)-6- metil-[1,1'-bifenil]-3- il)-4,5- dihidroisoxazol-5- carboxílico		^1HNMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,91 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,87 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 495 (MH)$^+$.

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 142: Ácido 5-(carboximetil)-3-(3-(5-(2,6-difluorobenzamido)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,29 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 12,58 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 11,82 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,51 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 17,0 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 17,0 Hz, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 495 (M-H).

Ejemplo 143

2,6-Difluoro-*N*-(5'-(5-(hidroximetil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida

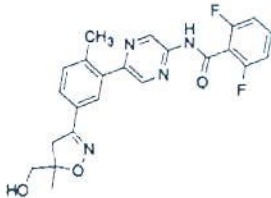
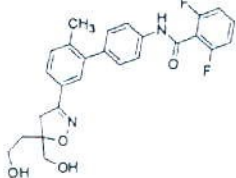


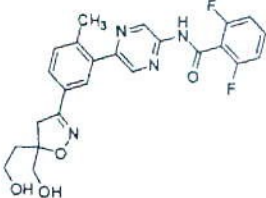
A una solución de Ejemplo 55 (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 mL) se agregó borohidruro de sodio (11 mg, 0,3 mmol, 3 eq) en porciones. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo se tomó en acetato de etilo (10 mL) y agua (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar 40 mg del producto deseado como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* =

8,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,72 (d, J= 12 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,48 (d, J= 17,0 Hz, 1H), 3,02 (d, J= 17,0 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 437 (MH)⁺.

Ejemplos 144-146

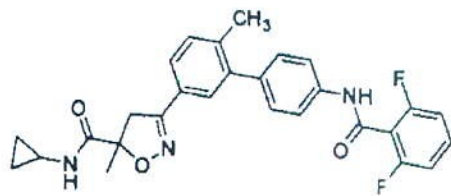
Los siguientes Ejemplos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 143 usando Ejemplo 54 para preparar Ejemplo 144, Ejemplo 76 para preparar Ejemplo 145 Ejemplo 77 para preparar Ejemplo 146.

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 144: 2,6-Difluoro-N-(5-(5-(5-(hidroximetil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il) benzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,35 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,34 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,50 (d, J= 17,0 Hz, 1H), 3,04 (d, J= 17,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) ⁺ .
Ejemplo 145: 2,6-Difluoro-N-(5'-(5-(2-hidroxietil)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,92 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,78 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,27 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 5,04 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 6,5, 5,0 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 467 (MH) ⁺ .

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 146: N-(5-(5-(5,5-bis (Hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,80 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 9,51 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,01 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 6,0,1,0 Hz, 4H), 3,48 (s, 4H), 3,27 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 469 (MH) ⁺ .

Ejemplo 147

N-Ciclopropil-3-(4'-(2,6-difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida

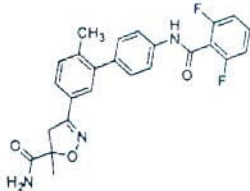
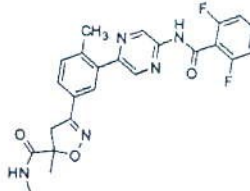


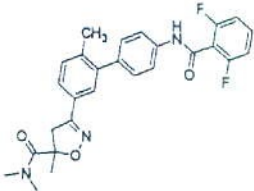
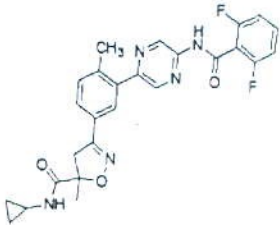
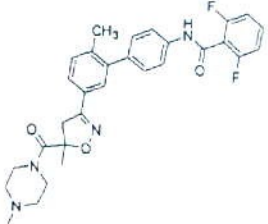
A una solución de Ejemplo 139 (200 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq), en acetonitrilo (10 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,3 mL, 4,4 mmol, 10 eq) y la solución resultante se hizo refluir durante 2 horas. El disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se eliminaron bajo vacío y se secaron. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) enfriado a 0 °C y se agregaron secuencialmente ciclopropil amina (30 µL, 0,44 mmol, 1,0 eq) y trietil amina (0,6 mL, 3,52 mmol, 8 eq). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, 40% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 90 mg del producto deseado como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,71 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H),

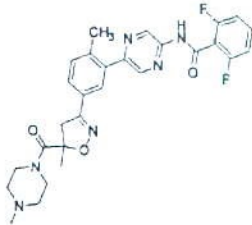
7,48 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,02 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 6,91 (d, $J = 3,0 \text{ Hz}$, 1H, D_2O intercambiable), 3,82 (d, $J = 17,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,22 (d, $J = 17,5 \text{ Hz}$, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 0,89-0,74 (m, 2H), 0,54-0,50 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 490 (MH^+).

Ejemplos 148-153

Los siguientes Ejemplos 148 a 153 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 147 usando Ejemplo 139 o Ejemplo 140 y una amina apropiada.

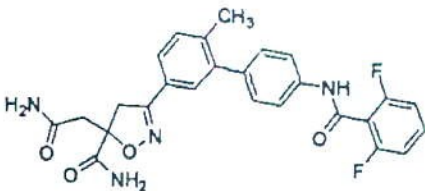
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	$^1\text{HNMR}$ /ESI-MS (MH^+)
Ejemplo 148: 3-(4'-(2,6-Difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,71 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,53 (dd, $J = 8,0,1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,48 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,02 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 6,82 (s, 1H, D_2O intercambiable), 5,52 (s, 1H, D_2O intercambiable), 3,84 (d, $J = 17,0 \text{ Hz}$, 1H), 3,24 (d, $J = 17,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 450 (MH^+).
Ejemplo 149: 3-(3-(5-(2,6-Difluorobenzamido)pirazin-2-il)-4-metilfenil)-N, 5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,46 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,39 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,0,1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,06 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H, D_2O intercambiable), 3,85 (d, $J = 17,0 \text{ Hz}$, 1H), 3,25 (d, $J = 17,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,82 (d, $J =$

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
		5,0 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,72 (s,3H); ESI-MS (m/z) 466 (MH) ⁺ .
Ejemplo 150: 3-(4'-(2,6-Difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N,5-trimetil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,76 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,70 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,34 (d, J= 17,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,14 (d, J= 17,0 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,69 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 478 (MH) ⁺ .
Ejemplo 151: N-Ciclopropil-3 -(3 -(5-(2,6-difluorobenzamido) pirazin-2-il)-4-metilfenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,52 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,38 (s, 1H), 7,69 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H, D ₂ O intercambiable), 3,85 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,24 (d, J= 17,0 Hz, 1H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 0,81-0,75 (m, 2H), 0,55-0,52 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 492 (MH) ⁺ .
Ejemplo 152: 2,6-Difluoro-N-(2'-metil-5'-(5-metil-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,71 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,55 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,33-7,29 (m,

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida		3H), 7,02 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,20-4,17 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,57 (s,3H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 533 (MH) ⁺ .
Ejemplo 153: 2,6-Difluoro-N-(5-(2-metil-5-(5-metil-5 -(4-metilpiperazin-1 - carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-3 - il)fenil)pirazin-2-il)benzamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,38 (s, 1H), 7,72 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J=8,0Hz, 2H), 4,41 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,15 (d, J= 17,0 Hz, 1H), 2,49-2,43 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 535 (MH) ⁺ .

Ejemplo 154

5-(2-Amino-2-oxoetil)-3-(4'-(2,6-difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida

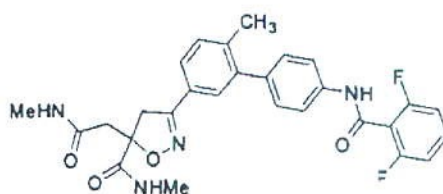


Una solución de Ejemplo 76 (200 mg, 0,4 mmol, 1,0 eq), y amoníaco acuoso (33%, 5 mL) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El

disolvente se eliminó bajo vacío y el residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 30 mg del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 12,56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,92 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 3,70 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,86 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,67 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 493 (MH) $^+$.

Ejemplo 155

3-(4'-(2,6-Difluorobenzamido)-6-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N*-metil-5-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 154 usando Ejemplo 76 y metilamina. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,92 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,98 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H, D_2O intercambiable), 7,84 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H, D_2O intercambiable), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,59 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,52 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,28 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 521 (MH) $^+$.

Ejemplos 156-169

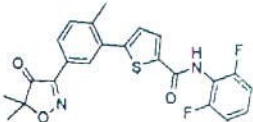
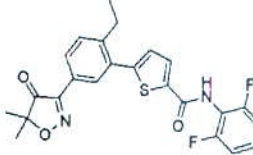
Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de la presente invención:

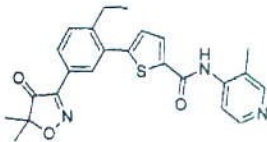
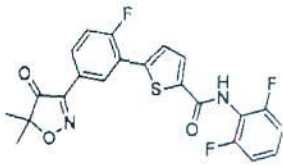
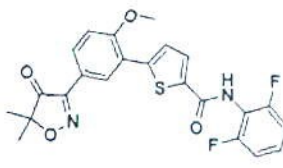
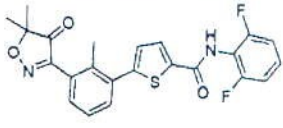


A una solución agitada de uno cualquiera de los derivados de boronato de los intermedios 1a, 2, 6, 7a, 9 u 11 (1,0 eq) en dioxano (10 mL), uno cualquiera de los

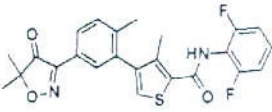
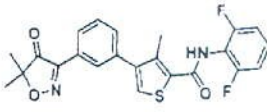
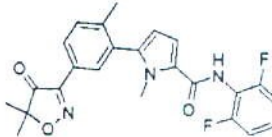
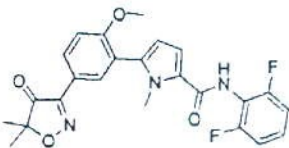
intermedios halo de 53a, 54, 55, 56, 57 o 58 (1,0 eq), se agregaron secuencialmente una solución de carbonato de sodio acuoso (2M, 4 mL) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y luego se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un microondas (Biotage). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto deseado como un sólido.

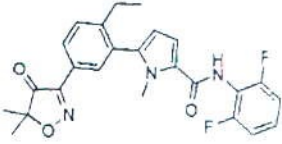
Los siguientes Ejemplos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en el procedimiento general anteriormente mencionado.

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 156: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH) ⁺ .
Ejemplo 157: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etilfenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (d, J= 1,5Hz, 1H), 8,09 (dd, J= 8,0,1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,10 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,00 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 2,80 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,21 (t, J= 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 455 (MH) ⁺ .

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 158 5-(5-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etilfenil)-N-(3-metilpiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,68 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 2,82 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,23 (t, J= 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 434 (MH) ⁺ .
Ejemplo 159: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-fluorofenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (dd, J= 7,5, 5,0 Hz, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,74 (c, J= 4,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,03 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 1,52 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 445 (MH) ⁺ .
Ejemplo 160: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxifenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,13 (dd, J= 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 457 (MH) ⁺ .
Ejemplo 161: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(3-(5,5-dimetil-4-oxo-		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5

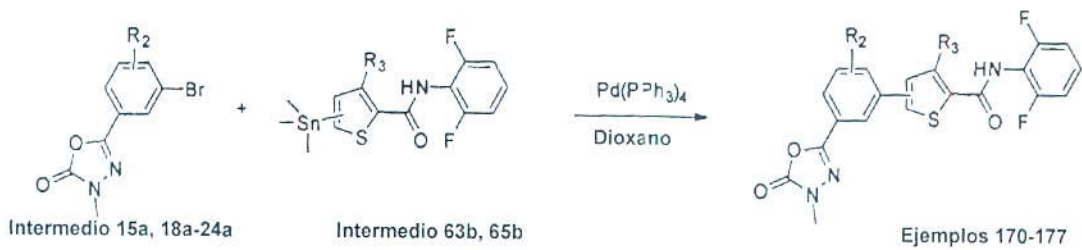
Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)tiofen-2-carboxamida		Hz, 1H), 7,32 (s, 1H, D ₂ O intercambiable) 7,28-7,22 (m, 1H), 7,08 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH) ⁺ .
Ejemplo 162: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfeni) -3-metiltiofen-2 -carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,13 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,03-6,98 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 455 (MH) ⁺ .
Ejemplo 163: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(3 - (5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-metiltiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (t, J= 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,13 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,00 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,50 (s,6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH) ⁺ .
Ejemplo 164: N-(2,6-Difluorofenil)-4-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxifenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,27 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 457 (MH) ⁺ .

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 165: <i>N</i> -(2,6-Difluorofenil)-4-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil) -3-metiltiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,01 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 455 (MH) ⁺ .
Ejemplo 166: <i>N</i> -(2,6-Difluorofenil)-4-(3-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)-3-metiltiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,16-8,13 (m, 2H), 7,56 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (dt, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,21 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,03 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 441 (MH) ⁺ .
Ejemplo 167: <i>N</i> -(2,6-Difluorofenil)-5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil) -1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,02 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 438 (MH) ⁺ .
Ejemplo 168: <i>N</i> -(2,6-Difluorofenil)-5-(5-(5,5 -dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metoxifenil) -1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 6,25 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); ESI-

Ejemplo no.: nombre IUPAC	Estructura	¹ HNMR /ESI-MS (MH) ⁺
		MS (m/z) 453 (MH) ⁺ .
Ejemplo 169: N-(2,6-Difluorofenil)-5 -(5 -(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-etilfenil)-1 -metil-1H-pirrol-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,03 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,56 (q, J= 7,5 Hz, 2), 1,48 (s, 6H), 1,42 (t, J= 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 452 (MH) ⁺ .

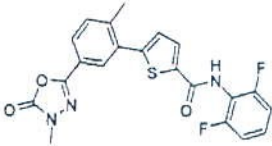
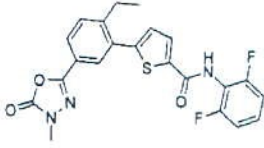
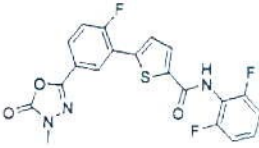
Ejemplos 170-177

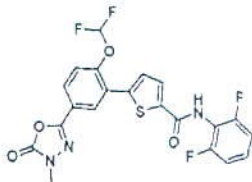
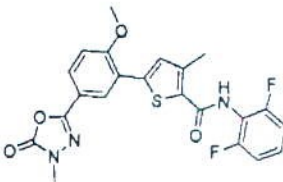
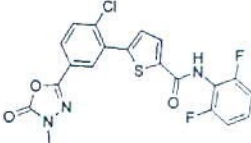
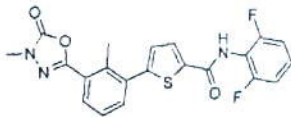
Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de la presente invención:

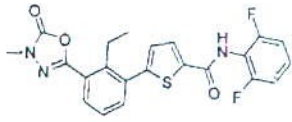


A una solución agitada de uno cualquiera del intermedio bromo de 15a o 18a a 24a (1,0 eq) en dioxano (10 mL) se agregaron secuencialmente uno cualquiera del derivado de estananno de intermedio 53b o 55b (1,0 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó concienzudamente sometiéndola a un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces y luego se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un microondas (Biotage). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna mediante presión (gel de sílice, acetato de etilo & hexano) para proporcionar el producto deseado como un sólido.

Los siguientes Ejemplos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en el procedimiento general mencionado anteriormente.

Ejemplo no./ nombre IUPAC	Estructura	¹ NMR/ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 170: <i>N</i> -(2,6-Difluorofenil)-5-(2-metil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428 (MH) ⁺ .
Ejemplo 171: <i>N</i> -(2,6-Difluorofenil)-5-(2-etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,81 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 442 (MH) ⁺ .
Ejemplo 172: <i>N</i> -(2,6-Difluorofenil)-5-(2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,34 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 8,18 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 11,0, 8,5 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 432 (MH) ⁺ .

Ejemplo no./ nombre IUPAC	Estructura	¹ NMR/ESI-MS (MH) ⁺
Ejemplo 173: 5-(2-(Difluorometoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il) fenil)-N-(2,6-difluorofenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J= 8,5,2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H, D ₂ O intercambiable) 7,31-7,23 (m, 1H), 7,02 (t, J= 8,5 Hz, 2H), 6,66 (t, J= 73 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 480 (MH) ⁺ .
Ejemplo 174: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(2-metoxi-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il) fenil)-3-metiltiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J= 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,18 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,10 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 8,5 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 458 (MH) ⁺ .
Ejemplo 175: 5-(2-Cloro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N-(2,6-difluorofenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H, D ₂ O intercambiable) 7,29-7,24 (m, 1H), 7,03 (t, J= 8,5 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 448 (MH) ⁺ .
Ejemplo 176: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(2-metil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 7,5Hz, 1H), 7,32 (s, 1H, D ₂ O intercambiable) 7,28-7,23 (m, 1H), 7,08 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 8,5 Hz, 2H), 3,56

Ejemplo no./ nombre IUPAC	Estructura	¹ NMR/ESI-MS (MH) ⁺
		(s, 3H), 2,62 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428 (MH) ⁺ .
Ejemplo 177: N-(2,6-Difluorofenil)-5-(2-etil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tiofen-2-carboxamida		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (dd, J= 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,0,1,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H, D ₂ O intercambiable), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,08 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,06 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 1,16 (t, J= 7,0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 442 (MH) ⁺ .

Análisis biológicos y utilidad:

La actividad moduladora del canal CRAC de los compuestos se evaluó midiendo la secreción de IL-2 por linfocitos T estimulados por antígeno *in vitro*. Alternativamente, tal actividad puede evaluarse igualmente por métodos de análisis conocidos por una persona de habilidad en el arte.

Análisis *in vitro*

Ejemplo-178

Inhibición de la secreción de IL-2: Células Jurkat T se sembraron con una densidad de 0,5 a 1 millón de células por pocillo en medio RPMI. Los compuestos de prueba de esta invención se agregaron a las células en diferentes concentraciones. Esto fue seguido por la adición de PHA, un mitógeno de linfocito T después de 10 minutos. Las células se incubaron entonces durante 20 a 24 horas en un incubador CO₂ a 37°C. Después de la incubación con los compuestos, las células se centrifugaron, se recolectó el sobrenadante y se

procesó por ELISA para cuantificar la cantidad de IL-2 secretada. Se utilizó un kit ELISA comercial (R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN, USA) para calcular las concentraciones de IL-2. La cantidad de IL-2 secretada por células estimuladas con PHA se consideró como una señal máxima del 100% y la disminución en la cantidad de IL-2 secretada por células tratadas con los compuestos de prueba se expresó como la inhibición porcentual de la señal máxima. Los datos de respuesta a la dosis se analizaron usando la curva-ajuste de respuesta sigmoidal a la dosis de 4 parámetros (pendiente variable).

En el análisis IL-2 anterior, se descubrió que los compuestos de la invención tenían valores IC₅₀ (nM) mostrados a continuación:

IC ₅₀ (nM)	Ejemplos
<100nM	3,16, 19, 29, 33, 34,40,46, 80, 87, 93, 114, 135, 157, 158, 160, 171, 173, 176
100 nM-1000 nM	4, 7, 8,11,18, 23, 24, 31,113, 53, 58, 61, 67, 78, 103, 107, 121,126, 132,136,138,
>1000nM	10,17,69,145

Por consiguiente, se demuestra que los compuestos de la invención inhiben la secreción de IL-2.

Ejemplo-179

Inhibición de SOCE: Células Jurkat E6.1 se sembraron con una densidad de 1 - 2 x 10⁵ células por pocillo con tintura de calcio-4 preparada en HBSS libre de calcio (Sigma, USA). Los compuestos de prueba de esta invención se agregaron a las células en diferentes concentraciones. Esto fue seguido por la adición de taspigargina (TG), un inhibidor de SERCA, para vaciar los depósitos de calcio. Se agregó cloruro de calcio a las células después de 10-30 minutos para inducir la afluencia de calcio y se midió la fluorescencia durante 10 minutos usando el sistema de detección FLIPR-Tetra. Se midió asimismo la fluorescencia usando un lector de placas con una excitación de 485nm y emisión de 520nm (Synergy2, Biotek, USA) después de 30-90 minutos de la adición de calcio. La fluorescencia observada en células tratadas con taspigargina y solución de cloruro de calcio se consideró la señal máxima del 100% y la señal fluorescente reducida observada

en la presencia de los compuestos de prueba se expresó como la inhibición porcentual de la señal máxima. Los datos de respuesta a la dosis se analizaron usando el ajuste – curva (pendiente variable) de respuesta sigmoideal a la dosis sigmoideal de 4 parámetros.

En el anterior análisis de inhibición de SOCE, los compuestos de la presente invención demostraron la actividad contra SOCE como se indica a continuación:

IC ₅₀ (nM)	Ejemplos
<1000nM	15,41,135,160,176

En consecuencia, se demostró que los compuestos de la invención tienen actividad de modulación del canal CRAC mediante la inhibición de SOCE.

Ejemplo 180

Actividad Transcripcional de NFAT: Células HEK 293 se transfectaron establemente con el gen reportero NFAT-Luc. Se sembraron 30.000 – 80.000 células por pocillo. Los compuestos de prueba de esta invención se agregaron a las células en diferentes concentraciones. Se agregó tapsigargina (TG) después de 10 minutos y las células se incubaron durante 4 - 8 horas. Se midió la actividad de NFAT transcripcional usando el reactivo BrightGlo (Promega USA). La luminescencia observada en las células tratadas con tapsigargina se consideró la señal máxima del 100% y la señal fluorescente reducida observada en la presencia de los compuestos de prueba se expresó como la inhibición porcentual de la señal máxima. Los datos se analizaron usando el ajuste – curva (pendiente variable) de respuesta sigmoideal a la dosis de 4 parámetros.

En el análisis anterior de actividad transcripcional de NFAT, los compuestos de la presente invención mostraron la actividad como se indica a continuación:

IC ₅₀ (nM)	Ejemplos
<500nM	29,50,135,176

Por consiguiente, se demuestra que los compuestos de la invención inhiben la

actividad de transcripción de NFAT.

Por lo tanto, los análisis de detección sistemática (*screening*) *in vitro* demostraron que los compuestos de la invención inhiben la actividad del canal CRAC.

Ejemplo 181

Efecto de los compuestos de la presente invención sobre el modelo DTH (Hipersensibilidad de Tipo Diferido) inducida por ovalbúmina:

Inyecciones intradérmicas de emulsiones que contienen coadyuvante completo de Freund (FCA), *Mycobacterium tuberculosis* (4mg/ml) inactivado por calor en coadyuvante completo de Freund y ovalbúmina (10mg/ml) se administraron a ratas Lewis hembras (n = 6 en cada grupo) el día 0 en la base de la cola. El día 7, se inyectó ovalbúmina (20mg/ml) en la oreja derecha de los animales. 24 horas después de la inyección de la ovalbúmina, se evaluó la hinchazón de la oreja inducida debido a la exposición antigénica usando calibres Vernier. Los animales se trataron con vehículo o los compuestos de prueba oralmente una vez al día desde el día 0 hasta el día 8.

Los compuestos de la presente invención mostraron eficacia en suprimir la hinchazón de la oreja en los animales expuestos a exposición antigénica.

Ejemplo-182

Efecto de los compuestos de la presente invención sobre la Artritis Inducida por Colágeno (CIA - *Collagen Induced Arthritis*):

A ratas Lewis hembras (n = 6 en cada grupo) se administraron inyecciones intradérmicas (en la base de la cola) de emulsiones que contenían colágeno-II porcino (2mg/ml) y coadyuvante incompleto de Freund el día 0 y el día 7. Los animales fueron objeto de observación con respecto al avance de la enfermedad desde el día 10 en forma continua hasta el día 35. La enfermedad se calificó como: 0 - normal, 1 - hinchazón y eritema limitados o uno o dos dedos únicamente, 2 - hinchazón y eritema en más de dos dedos o eritema e hinchazón leve que se extiende desde el tobillo a los tarsales, 3 - eritema e hinchazón

moderada que se extiende desde los tobillos a los metatarsales, 4 – eritema e hinchazón severa que compromete los tobillos, la pata y los dedos y/o anquilosis de la extremidad. Los animales se medicaron con vehículo o los compuestos de prueba oralmente una vez al día a partir del día 0 hasta el día 35.

Se descubrió que los compuestos de la presente invención reducen las artritis en estos animales.

Como se mencionó anteriormente, el canal CRAC se encuentra involucrado en numerosas respuestas biológicas mediante varias vías de señalización de Ca^{2+} . Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de, aunque no limitados a, afecciones inflamatorias, cáncer, artritis reumatoide, trastornos alérgicos, trastornos inmunitarios, enfermedades cardiovasculares, trombocitopatías y todas las afecciones relacionadas, las cuales pueden beneficiarse de las propiedades moduladoras del canal CRAC de los compuestos descritos aquí.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano, para el tratamiento y/o profilaxis de una o muchas enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, los cuales pueden beneficiarse de las propiedades moduladoras del canal CRAC de los compuestos descritos aquí. Los compuestos pueden formularse de acuerdo con los métodos conocidos en el arte, así como por nuevos métodos, y pueden administrarse al sistema del cuerpo a través del aparato digestivo así como por otras vías conocidas por una persona de habilidad en el arte. Por consiguiente, la administración de los compuestos de la presente invención por vía oral, vía parenteral, inhalación y/o aplicaciones tópicas se encuentran dentro del ámbito de esta solicitud. Cualquier combinación de un compuesto de la presente invención con excipientes y/u otros agentes terapéuticos conocidos en el arte para las citadas afecciones, enfermedades y/o trastornos se encuentra también comprendida por la presente invención.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan por referencia en su totalidad para todos los propósitos en la misma medida como si cada patente individual, solicitud de patente o publicación se denotara así individualmente.

Aunque ciertas modalidades y ejemplos se han descrito en detalle más arriba en el texto, las personas de versación ordinaria en el arte entenderán claramente que son posibles muchas modificaciones en las modalidades y ejemplos, sin apartarse de las enseñanzas de las mismas. Todas las modificaciones similares pretenden estar comprendidas en las siguientes reivindicaciones de la invención

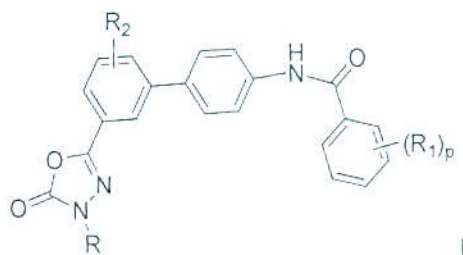
RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) junto con procesos para su preparación que son útiles para tratar, prevenir y/o manejar las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones, asociados con la modulación de CRAC. La invención concierne además a métodos de tratar, prevenir, manejar y/o paliar las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones, asociados con la modulación de CRAC. La invención se relaciona igualmente con procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula (I).

DPG\DPG\ID-432563\WPC20187

REIVINDICACIONES DE LA SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto con la estructura de Fórmula I:



en donde,

R_1 , que puede ser el mismo o diferente en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y cicloalquilo;

R_2 , se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y cicloalquilo;

R es alquilo; y

p es un entero que va de 0 a 2; incluyendo ambos límites;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o estereoisómeros del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona de:

2,6-Difluoro-N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida,

N-(5'-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

2,6-Difluoro-N-(2'-etil-5'-(5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida,

N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

2-Cloro-N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluorobenzamida,

N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-fluor-6-metilbenzamida,

2,6-Difluoro-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida,

2-Cloro-6-fluor-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

2-Fluor-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metilbenzamida,

4-Etil-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

N-(2'-(Difluorometoxi)-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorbenzamida,

N-(2'-Cloro-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorbenzamida,

2,6-Difluoro-*N*-(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

2-Cloro-6-fluor-*N*-(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida; y

N-(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorbenzamida;

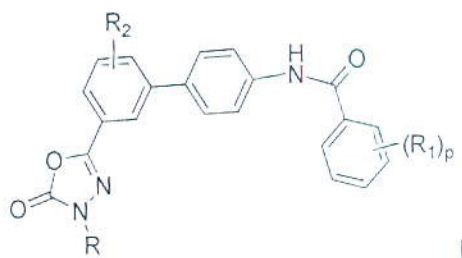
o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

3. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES DE LA SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto con la estructura de Fórmula I:



en donde,

R_1 , que puede ser el mismo o diferente en cada ocurrencia, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y cicloalquilo;

R_2 , se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y cicloalquilo;

R es alquilo; y

p es un entero que va de 0 a 2; incluyendo ambos límites;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o estereoisómeros del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona de:

2,6-Difluoro-N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida,

N-(5'-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

2,6-Difluoro-N-(2'-etil-5'-(5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida,

N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

2-Cloro-N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluorobenzamida,

N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-fluor-6-metilbenzamida,

2,6-Difluoro-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il) benzamida,

2-Cloro-6-fluor-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

2-Fluor-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metilbenzamida,

4-Etil-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

N-(2'-(Difluorometoxi)-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorbenzamida,

N-(2'-Cloro-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorbenzamida,

2,6-Difluoro-*N*-(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

2-Cloro-6-fluor-*N*-(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida; y

N-(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorbenzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

3. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

2018

© CAVELIER ABOGADOS

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO
EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

1. Datos del otorgante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

LUPIN LIMITED

Nombre o denominación/Razón Social completa(En caso de que haya más de un solicitante, relaciónese en hoja adjunta)

Nombre del Representante _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del otorgante	
India	159 CST Road, Kalina, Santacruz (East), State of Maharashtra, Mumbai 400 098, India	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
clientes@cavelier.com	2118650	3473611

2. Datos del Apoderado

Principal	35.456.344	23.555
Luz Clemencia Suárez de Páez		
Primer Suplente	16.209.330	40.119
Jorge Chavarro Aristizabal		
Segundo Suplente	79.524.634	71.027
Oscar Correa Barbosa		
Tercer Suplente	52.006.265	65.794
Edna Darmely Sarmiento Charry		

Apellidos y Nombre Documento de Identificación T.P.(sólo abogados Profesionales)

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Apoderado	
Colombiana	Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
cavelier@cavelier.com	2118650	3473611

© CAVELIER ABOGADOS

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico.

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a las personas que se identifican en el punto 2 como sus apoderados en los términos del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil, para las actuaciones que se relacionan a continuación.

3. Actuaciones en cuestión:

Este poder concierne:

- ☒ Todas las solicitudes y/o registros actuales y futuros del otorgante.
- ☐ La(s) siguiente(s) solicitud(es) y/o registro(s):

NOMBRE	NÚMERO DE SOLICITUD O REGISTRO

Nota: Si el espacio anterior no es suficiente, por favor relacione las actuaciones en hoja anexa.

4. Alcance del poder:

- ☒ Confiero expresamente al (los) apoderado(s) todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo:
 - ☒ Desistir de la(s) solicitud(es) y de la demás actuaciones
 - ☒ Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones
 - ☒ Transigir
 - ☒ Recibir
 - ☒ Conciliar
 - ☒ Ratificar los actos de agentes oficiosos

© CAVELIER ABOGADOS

5. Firma	
Dr. GURIJ PAL SINGH	<i>Luiz Clemencia de Paéz</i>
Nombre del Firmante (Signer's name)	<u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u>
	Firma del Apoderado
Firma (signature)	TP No. 23.555
JUNE 15,	Tarjeta Profesional
Fecha (Date)	



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 000841

Bogotá D.C., Enero 06 de 2016 - 12:07:38

RECIBIDO DE : CAVELIER ABCGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE EOGOTA	062754387	471238832	06/01/2016	11.172.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	80.000.00	80.000.00
			\$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-268329-00006-0000
 Fecha: 2016-01-06 16:41:26 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
 Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act: 851 DIVISIONAL Folios: 160

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-002723-00000-0000
 Fecha: 2016-01-06 16:41:26 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
 Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 160

0010-20167-841-003-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 6 de 2016 - 12:07:43

PATENTE DE INVENCION☐

MODELO DE UTILIDAD☐

Art 33 Decisión 486/00

☐Indicación que se solicita una patente.

☐Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐Descripción de la invención

☐Dibujos de ser estos pertinentes

☐Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa☐Incompleta☐

PATENTE DE INVENCION PCT☐

MODELO DE UTILIDAD PCT☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐Indicación que se solicita una PCT

☐Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐Dibujos de ser estos pertinentes

☐Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa☐Incompleta☐

DISEÑO INDUSTRIAL☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐Indicación que se solicita Diseño industrial

☐Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa☐Incompleta☐

ESQUEMA DE TRAZADO☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐Representación gráfica de un esquema de trazado

☐Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa☐Incompleta☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-268329- -00006-0000

Fecha: 2016-01-06 16:41:26 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios 160

11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-002723- -00000-0000

Fecha: 2016-01-06 16:41:26 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 160